

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

HERZBETEILIGUNG BEI
NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der
Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Günter Illers
aus Aachen

1982

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0033

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

HERZBETEILIGUNG BEI
NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der
Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Günter Illers
aus Aachen

Mainz 1981



Dekan: Professor Dr. K.-H. Bäßler
1. Gutachter: Professor Dr. B.-K. Jüngst
2. Gutachter: Professor Dr. H. Stopfkuchen
Tag der mündlichen Prüfung: 10. 2. 1982

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Definition und Einteilung der neurodegenerativen Erkrankungen	2
2.1. Definition des Begriffes neurodegenerative Erkrankung	2
2.2. Gliederung der neurodegenerativen Erkrankungen unter Berücksichtigung der Formen, bei denen bereits eine Herzbeteiligung bekannt ist.	3
3. Zusammenfassung pathologischer und laborchemischer Untersuchungsbefunde aus der Literatur	4
3.1. Ergebnisse bei Friedreichscher Ataxie	4
3.1.1. Pathologie und Histopathologie	4
3.1.2. Histochemische Untersuchung	5
3.1.3. Enzymbestimmungen im Serum	5
3.2. Ergebnisse bei spinaler Muskelatrophie	5
4. Herzbeteiligung bei erblichen degenerativen Muskelerkrankungen	7
5. Material und Methode	8
5.1. Fälle	8
5.2. Durchgeführte Untersuchungen	8
5.3. Die Altersverteilung der Kinder	9
6. Ergebnisse	10
6.1. Auskultationsbefunde und Phonokardiogramme	10
6.1.1. Ergebnisse bei Kindern mit Friedreichscher Ataxie	10
6.1.2. Ergebnisse bei Kindern mit neuraler Muskelatrophie	10
6.1.3. Ergebnisse bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie	10
6.2. Ergebnisse der EKG-Untersuchung	11
6.2.1. EKG bei Friedreichscher Ataxie	11
6.2.2. EKG bei neuraler Muskelatrophie	11
6.2.3. EKG bei spinaler Muskelatrophie	11

6.3.	Echokardiographische Befunde	16
6.3.1.	Echokardiogramm bei Friedreichscher Ataxie	16
6.3.2.	Echokardiogramm bei neuraler Muskelatrophie	16
6.3.3.	Echokardiogramm bei spinaler Muskelatrophie	16
6.4.	Röntgenuntersuchung des Thorax	18
6.4.1.	Röntgen-Thorax bei Friedreichscher Ataxie	18
6.4.2.	Röntgen-Thorax bei spinaler Muskelatrophie	18
6.5.	Herzkatheteruntersuchung bei einem Kind mit Friedreichscher Ataxie	18
6.6.	Darstellung von Einzelfällen	19
6.6.1.	Einzelbeispiel für Friedreichsche Ataxie	20
6.6.2.	Einzelbeispiel für neurale Muskelatrophie	21
6.6.3.	Einzelbeispiel für spinale Muskelatrophie	23
7.	Diskussion	25
7.1.	Die Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie	25
7.1.1.	Literaturübersicht	25
7.1.1.1.	Historischer Rückblick	25
7.1.1.2.	Klinische Zeichen	25
7.1.1.3.	EKG-Veränderungen bei Friedreichscher Ataxie	27
7.1.1.4.	Herzkatheteruntersuchungen und Angiokardiographien	29
7.1.1.5.	Echokardiographische Untersuchungen	30
7.1.2.	Die Diagnosen einer Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie	32
7.1.3.	Die Einteilung der Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie	33
7.1.4.	Vergleich der eigenen Daten mit den Literaturergebnissen	34
7.1.5.	Welche Bedeutung hat eine Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie?	35
7.1.6.	Welche Konsequenzen ergeben sich für die Diagnostik einer Herzbeteiligung?	36
7.1.7.	Die Therapie der Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie	37

7.2.	Die Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth	38
7.2.1.	Literaturübersicht	38
7.2.2.	Vergleich der Literaturergebnisse mit den eigenen Befunden	39
7.2.3.	Die Bedeutung der Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie	40
7.3.	Die Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie	42
7.3.1.	Literaturübersicht	42
7.3.2.	Vergleich der Literaturergebnisse mit den eigenen Befunden	43
7.3.3.	Die Bedeutung einer Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie	46
8.	Zusammenfassung	47
9.	Literaturverzeichnis	49

1. Einleitung

Bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen wird das Auftreten einer Herzbeteiligung beschrieben. Das Interesse an diesen "neurokardiologischen" Krankheitsbildern hat mehrere Gründe. Man möchte klinisch relevante Herzerkrankungen rechtzeitig erkennen und behandeln, um eine weitere Beeinträchtigung der oft schon behinderten Patienten zu vermeiden. Außerdem erhofft man sich neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Kardiomyopathien, die in ähnlicher Form bei einigen neuromuskulären Degenerationen auftreten (20). In dieser Arbeit werden die Herzerkrankungen bei der Friedreichschen Ataxie, der neuralen Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth und der spinalen Muskelatrophie untersucht. Es werden die Krankengeschichten der in der Kinderklinik der Universität Mainz und im Kinderneurologischen Zentrum in Mainz behandelten Kinder ausgewertet. Für jede dieser neurodegenerativen Erkrankungen wird ein besonders typischer Einzelfall im Verlauf dargestellt. Nach einem Vergleich dieser Fälle mit den Ergebnissen aus der Literatur werden folgende Fragen diskutiert:

Wie häufig ist eine Herzbeteiligung bei den einzelnen Krankheiten?

Welcher Art ist die Herzbeteiligung?

Wie beeinflusst das kardiologische Krankheitsbild die neurologische Erkrankung und welche Konsequenzen ergeben sich für die Therapie?

2. Definition und Einteilung der neurodegenerativen Erkrankungen

2.1. Definition des Begriffes "Neurodegenerative Erkrankung"

Um den Begriff neurodegenerative Erkrankungen näher zu bestimmen, sei hier die Definition von Jacobi (48) zitiert:

"- Es handelt sich um prozeßhafte, chronisch fortschreitende Erkrankungen, deren Verlauf in der Regel über viele Jahre geht. Relativ kurze Verlaufsduer mit Exitus nach Monaten ... oder jahrzehntelanger Verlauf bis ins hohe Erwachsenenalter, ohne daß die Patienten an der Erkrankung sterben, sind eher Ausnahmen.

- Es sind bestimmte neurologische "Systeme" befallen, oft selektiv und gleichsam ausgestanzt. ... Bei anderen Erkrankungen ist der Systembefall allerdings komplexer, die Symptomatik dadurch vielfältiger und wechselnder, so daß die Abgrenzung der einzelnen Krankheitsbilder schwieriger wird.

- Es läßt sich in der Regel eine Heredität nachweisen. ...

- Die Ätiologie der systematischen Degenerationen ist ungeklärt. Zu vermuten ist, daß der Mehrzahl der Fälle eine erbliche Stoffwechselkrankheit zugrunde liegt. ... Daneben hat man in Analogie zur möglichen Masernvirusätiologie der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis besonders für sporadische Fälle spinaler Muskelatrophien chronische Virusinfektionen diskutiert ("slow virus infections"), möglicherweise mit Poliomyelitis-viren.

- Da die Ätiologie unbekannt ist, gibt es keine ursächliche Therapie, nur eine oft wenig effektive Behandlung einzelner Symptome."

2.2. Gliederung der neurodegenerativen Erkrankungen unter Berücksichtigung der Formen, bei denen eine Herzbeteiligung bekannt ist

Der folgende Abschnitt orientiert sich an der Einteilung der neurodegenerativen Erkrankungen, die im Handbook of Clinical Neurology (12) wiedergegeben ist. Es werden dort drei große Gruppen unterschieden:

HEREDITARY NEUROPATHIES

Sensorische Störungen

Das Refsum-Syndrom

Bei dieser Stoffwechselsstörung lagert sich Phytansäure in zu hoher Konzentration im Nervensystem, Herzmuskel und anderen Geweben ab (11,30). Es ist die einzige Erkrankung dieser Gruppe mit einer Herzbeteiligung, im EKG treten Rhythmus- und Repolarisationsstörungen auf (11,30).

Motorische Störungen

Die neurale Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth

Es gibt einige Berichte über eine Herzbeteiligung bei dieser Krankheit (siehe Abschn. 7.2.). Jedoch wird in größeren Serien klinisch keine Herzbeteiligung gefunden (2).

Das Dejerine-Sottas-Syndrom

Bei dieser dem Charcot-Marie-Tooth-Syndrom verwandten Erkrankung ist keine Herzbeteiligung bekannt.

Das Roussy-Levy-Syndrom

Andere Autoren rechnen diese Erkrankung zu den spinocerebellaren Degenerationen (17,37,48). Es wird ein Patient mit einer Kardiomyopathie beschrieben (57).

HEREDITARY SPINOCEREBELLAR DEGENERATIONS

Vorwiegend spinale Erkrankungen

Die Friedreichsche Ataxie

Das Friedreich-Syndrom ist das bekannteste Beispiel für eine Herzbeteiligung bei neurodegenerativen Erkrankungen, was zahlreiche Berichte belegen (20,41,42,54,63,68,73,74,86). Sie wird in dieser Arbeit in dem Abschnitt 7.1. behandelt. Bei allen anderen vererbten Ataxien mit Ausnahme des Roussy-Levy-Syndroms ist dagegen keine Herzbeteiligung beschrieben worden. Dies gilt auch für die Ataxia teleangiectatica Louis-Bar, die zu den cerebellären Formen gerechnet wird.

Die Abetalipoproteinämie

Diese Krankheit ist durch eine Stoffwechselstörung bedingt (48); Herzerkrankungen sind nicht bekannt.

Die Spastische Spinalparalyse

Diese Erkrankung läßt sich auch unter die "motor neuron diseases" einordnen (48); sie ist nicht von Herzerkrankungen begleitet.

MOTOR NEURON, DISEASES

Spinale Muskelatrophien

Die spinale Muskelatrophie

Werdnig-Hoffmann

Diese Form beginnt im Säuglings- oder Kleinkindesalter, in einigen Fällen bereits intrauterin (48).

Die spinale Muskelatrophie Wohl-fahrt-Kugelberg-Welander

Sie tritt bis zum Ende der Adoleszenz auf, der Verlauf geht über Jahrzehnte (48).

Die chronische spinale Muskelatrophie des Erwachsenenalters.

Bei allen 3 Formen findet sich in größeren Studien keine Herzbeteiligung (7,18,25,26,55,57); Einzelfälle werden in Kap. 7.3. zitiert.

Erkrankung des 1. und 2. motorischen Neurons

Bei der progressiven Bulbärparalyse und der erblichen myotrophischen Lateralsklerose findet sich keine Herzbeteiligung.

3. Zusammenfassung pathologischer und laborchemischer Untersuchungsbefunde aus der Literatur

3.1. Ergebnisse bei Friedreichscher Ataxie

3.1.1. Pathologie und Histopathologie

Folgende Befunde werden übereinstimmend in den meisten Autopsieberichten über verstorbene Friedreich-Patienten erwähnt (19,45,47,49,66,77,78).

1. Eine Hypertrophie beider Kammern oder nur des linken Ventrikels (45,49). Olsen beschreibt in seinem Übersichtsartikel (66) Herzgewichte zwischen 255 g und 730 g.
2. Keine Veränderungen der Klappen und des Endokards (19,45,47,49,77,78).
3. Histopathologisch: Faserhypertrophie (19), interstitielle Fibrose, diffus oder fokal (19,45,77), lympho- oder monozytäre Zelleninfiltrate (77,78) und keine Zellen, die auf ein akut entzündliches Geschehen hinweisen. Umstritten bleiben die Veränderungen der Koronargefäße. James und Fisch (49) beschreiben bei einer Sektion ein Atherom in einem Hauptast sowie folgende Veränderungen der kleinen Koronarien: Degeneration der tunica media mit oder ohne Zysten, Intimahyperplasie, amorphe endotheliale Ablagerungen. Ivemark und Thoren (47) erwähnen bei drei Sektionen eine subintimale Fibrose der großen und mittleren Koronarien. Hewer (45) findet bei 16 untersuchten Herzen keine Erkrankung der großen Koronararterien, jedoch in drei Fällen eine deutliche Verengung der kleinen Koronarien. Die anderen Autoren (19,66,77,78) verneinen Veränderungen der Herzkranzgefäße. Selten erwähnte Befunde sind Fibrose des AV-Knotens und Calcium- und Eisenablagerungen nahe den Hiss'schen Bündel (77). Ein histologisches Präparat, das von einem 14-jährigen Patienten während einer operativen Korrektur der HOCM entnommen wurde, zeigt nur eine Faserhypertrophie, jedoch keine Fibrose (76).

3.1.2. Histochemische Untersuchung

In einer histochemischen Untersuchung wird über Enzymaktivitäten im Herzmuskelgewebe von zwei verstorbenen Friedreich-Patienten berichtet (73). Die Untersucher finden verminderte Aktivitäten der Aldolase und der Adenosintriphosphatase. In einigen Muskelfasern ist die Aktivität der β -Glucuronidase und der β -Galaktosidase erhöht. Die Autoren diskutieren im Zusammenhang mit der verringerten Aldolase-Aktivität eine verminderte anaerobe Glykolyse und eine Kompensation durch die Lipolyse. Jedoch ist die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Herzbeteiligung, wie sie bei der Friedreichschen Ataxie auftritt, unklar.

3.1.3. Enzymbestimmungen im Serum

Nach einer Veränderung der Serumenzyme SGOT, SGPT, LDH, CPK und Aldolase suchten Kolb und So (54) in einer Studie, an der 12 Patienten mit Friedreichscher Ataxie beteiligt waren. Alle Personen hatten im EKG Zeichen einer typischen Herzbeteiligung. Die Transaminasen SGOT und SGPT liegen bei dieser Untersuchung im Normbereich. LDH, CPK und Adolase erreichen leicht erhöhte Werte. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Enzymwerte und der Dauer oder Schwere des Krankheitsbildes.

3.2. Histopathologische Befunde an Herzmuskel bei spinaler Muskelatrophie

In der Literatur wird ein Patient mit spinaler Muskelatrophie Wohlfahrt-Kugelberg-Welander beschrieben, bei dem eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wurde (90). Es bestand klinisch, nach dem EKG und nach dem Röntgenbild des Thorax kein Hinweis auf eine Herzbeteiligung.

Lichtmikroskopisch werden normale Herzmuskelstrukturen beschrieben. Bei der Untersuchung im Elektronenmikroskop wird eine Degeneration einzelner Herzmuskelzellen festgestellt. Sie äußert sich im Verlust von Myosinfilamenten und abnormen Veränderungen in den Z-Banden. In den Zellen werden 'leptomeric fibrils' beschrieben, die nach Angaben der Autoren nie zuvor in menschlichen Herzmuskelzellen gefunden wurden (90).

4. Herzbeteiligung bei erblichen degenerativen Muskel- erkrankungen

Bei den nicht zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählenden degenerativen Muskelerkrankungen sind die Formen der progressiven Muskeldystrophie und die Dystrophia myotonica Curschmann-Steinert zu erwähnen. Bei beiden Krankheiten wird eine Herzbeteiligung beschrieben (4,8,20,27,28,66,68,69,91).

Im EKG werden in beiden Fällen Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen beschrieben (20,28,68,69). EKG-Veränderungen sind bei der Dystrophia myotonica oft das einzige Zeichen einer Herzbeteiligung, die Häufigkeit wird mit zwei Drittel aller Erkrankten angegeben (68). Eine manifeste Herzinsuffizienz tritt dagegen nur in 7 % der Fälle auf (68). Histologisch ist bei einer Herzbeteiligung bei Dystrophia myotonica eine fettige Degeneration der Herzmuskelzellen, eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes und große Kaliberschwankungen der Muskelfasern beschrieben worden (68). Von anderer Stelle wird das histopathologische Bild mit den entsprechenden Befunden bei der Friedreichschen Ataxie verglichen (66).

Bei der progressiven Muskeldystrophie tritt häufiger eine Herzinsuffizienz auf. Histopathologisch werden Fibrose, fettige Degeneration, Hypertrophie und Hyperplasie der Herzmuskelzellen und als chronische Entzündungszeichen das Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen beschrieben (66).

5. Material und Methode

5.1. Fälle

Es standen die Krankengeschichten von 27 Kindern zur Verfügung, 21 aus der Mainzer Kinderklinik und 6 aus dem Kinderneurologischen Zentrum Mainz. Die Kinder waren im Zeitraum von 1971 bis 1978 stationär oder ambulant behandelt worden. Bei 5 Kindern wurde eine Friedreichsche Ataxie, bei 4 Kindern eine neurale Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth und bei 18 Kindern eine spinale Muskelatrophie diagnostiziert. 5 Kinder mit spinaler Muskelatrophie waren bereits verstorben. Es ist möglich, daß diese Angabe zu niedrig ist, da einige Familien auf eine Anfrage nicht antworteten.

5.2. Durchgeführte Untersuchungen

5 der in 2.1. aufgeführten Kinder, je ein Kind mit Friedreichscher Ataxie und neuraler Muskelatrophie und 2 Kinder mit spinaler Muskelatrophie, kamen zu einer erneuten Untersuchung in die Kinderpoliklinik, wo neben einem EKG auch ein Echokardiogramm aufgezeichnet wurde. Diese Untersuchungen sind mit den früher durchgeführten in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

	Zahl der Kinder	EKG	Echo-kardiogramm	Röntgen Thorax	Herz-katheter
Friedreichsche Ataxie	5	3	1	2	1
Neurale Muskelatrophie	4	4	1	0	0
Spinale Muskelatrophie	18	10	2	4	0

Tab. 1: Die bei den 3 Krankheitsgruppen ausgewerteten Untersuchungen

5.3. Die Altersverteilung der Kinder

Die Kinder wurden gemäß den Angaben des Lehrbuches von Simon (81) nach ihrem Alter der Neugeborenen-, Säuglingsperiode, dem Kleinkindes-, frühen Schulalter und der Adoleszenz zugeordnet.

Zahl der Kinder im	Neugeborenen- alter	Säuglings- alter	Kleinkindes- alter	frühes Schulalter	Adoleszenz
Friedreichsche Ataxie	0	0	0	2	3
Neurale Muskelatrophie	0	0	0	1	3
Spinale Muskelatrophie	3	4	5	4	2

Tabelle 2: Alter der Kinder bei der Untersuchung
nach Altersgruppen

6. Ergebnisse

6.1. Auskultationsbefunde und Phonokardiogramme

6.1.1. Ergebnisse bei Kindern mit Friedreichscher Ataxie

2 von 5 Kindern haben auskultatorisch ein Systolikum. Das unter der Fallnummer 1 beschriebene Kind hat ein 3/6 Systolikum mit punctum maximum im 2. ICR links. Das Phonokardiogramm ergibt zusätzlich einen 3. und 4. Herzton. Bei dem zweiten Kind wird ein Systolikum im 2. und 4. ICR links parasternal auskultiert. Die übrigen Kinder haben unauffällige Auskultationsbefunde.

6.1.2. Ergebnisse bei Kindern mit neuraler Muskelatrophie

Bei allen vier Kindern hört man normale Herztöne ohne pathologische Geräusche. Bei dem Kind mit der Fallnummer 5 zeigt das Phonokardiogramm ein protomesosystolisches spindelförmiges Geräusch, auch bei dem Kind unter der Nummer 6 ergibt sich ein mittelamplitudiges, mittelfrequentes, protomesosystolisches Geräusch.

6.1.3. Ergebnisse bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie

15 von 18 Kindern haben keine auffälligen Auskultationsbefunde. Bei einem Kind (Nr. 15) hört man ein Systolikum 1. bis 2. Grades über dem Erb'schen Punkt und im 2. ICR links parasternal. Ein anderes Kind hat ein 2/6 Systolikum über dem Projektionsfeld der Pulmonalklappe. Ein akzidentelles leises Systolikum über dem Erb'schen Punkt wird bei einem weiteren Fall (Nr. 17) auskultiert. Ein Kind (Nr. 10) hat im Phonokardiogramm ein protomesosystolisches spindelförmiges Geräusch, bei einer anderen Patientin zeigt sich phonokardiographisch ein niederfrequentes systolisches Geräusch mit geringer Amplitude.

6.2. Ergebnisse der EKG-Untersuchung

6.2.1. EKG bei Friedreichscher Ataxie (siehe auch Tabelle 3)

Alle drei Kinder haben im EKG einen Steiltyp. PQ-, QRS- und QT-Zeiten sind im Normalbereich. Bei Kind 1 zeigt sich eine Sinusarrhythmie. Die Erregungsausbreitung ist in allen Fällen ohne Störung. Im EKG der Kinder 1 und 2 findet man Erregungsrückbildungsstörungen vom Innenschichttyp. In beiden EKGs sind die ST-Strecken in V_6 gesenkt und die T-Wellen in V_5 und V_6 negativ, bei dem zweiten EKG ist die T-Inversion auch in den Ableitungen II, III und aVF zu sehen. Diese beiden Kinder haben im EKG auch Zeichen einer Linkshypertrophie.

6.2.2. EKG bei neuraler Muskelatrophie (siehe auch Tabelle 3)

Die Lagetypen der EKGs sind normal, je 2 zeigen einen Indifferenztyp bzw. einen Steiltyp. PQ-, QRS- und QT-Zeiten liegen im Normalbereich. Alle vier Kinder haben einen Sinusrhythmus. Bei drei Kindern ist im EKG ein inkompletter Rechtsschenkelblock vorhanden. Die Erregungsrückbildung ist in allen Fällen ohne Störung mit Ausnahme einer diskreten ST-Senkung in V_5 bei Kind 6. Hypertrophiezeichen sind bei keinem Kind vorhanden.

6.2.3. EKG bei spinaler Muskelatrophie (Übersicht in Tabelle 4)

Vier Kinder (Nr. 8 - 11) waren zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung im Säuglingsalter. Bei zwei Kindern (11 und 15) waren die EKGs während einer Behandlung mit Digitalis (Cedilanid ^(R)) aufgenommen worden. Die EKGs zu 11b und 13b wurden dann einen Monat nach Absetzen des Medikaments (11b) bzw. 17 Tage nach Reduktion der täglichen Dosis von 3 x 0,1 mg auf 2 x 0,1 mg Cedilanid i.v. (13b) aufgezeichnet.

Im Lagetyp zeigt keines der EKGs Besonderheiten. Bei 13a ist die QT-Zeit verkürzt, sie beträgt relativ 70 %, ist jedoch in 13b wieder normal. Die PQ-, QRS- und QT-Zeiten sind ansonsten bei allen anderen Kindern im Normbereich. Acht Kinder haben einen Sinusrhythmus, zwei (13 und 15) haben eine Sinusarrhythmie. Die im EKG 13a aufgetretene Sinusarrhythmie ist jedoch in 13b wieder verschwunden. Drei EKGs (9, 10, 11a/11b) zeigen einen inkompletten Rechtsschenkelblock, in den EKGs Nr. 13a/13b findet sich eine nach rechtspräkordial zunehmende Störung der Erregungsausbreitung. Zwei Kinder haben markante ST-Strecken-Veränderungen. Im EKG von Kind 8 ist eine ST-Anhebung in allen Ableitungen zu sehen, bei Kind 9 sind die ST-Strecken in V_1 bis V_2 gesenkt und in II, aVF, V_5 bis V_6 angehoben. Weiterhin sehen wir bei den Kindern 10, 16, 17 diskrete Erregungsrückbildungsstörungen. In 11b ist die in 11a aufgetretene Störung der Erregungsrückbildung wieder verschwunden. Bei zwei Säuglingen läßt sich eine Rechtshypertrophie nachweisen.

Name, Alter	Frequenz (1/min)	Lagetyp, a =	PO-Zeit (Sek.)	QRS-Zeit (Sek.)	QT-Dauer, korrigiert (Sek.)	Rhythmus	Erregungs- ausbreitung	Erregungs- rückbildung	Hypertrophie- zeichen
1. H., M. 11 J.	65	Steiltyp a = +80°	0,15	0,09	0,41	0,35	Sinus- arrhythmie	ST-Senkung in V ₆ T negativ in V ₅₋₆	Linkshyper- trophie
2. M., M. 13 J.	72	Steiltyp a = +70°	0,10	0,08	0,33	0,35	Sinus- rhythmus	ST-Senkung in V ₆ , T negativ in I, III, aVF u. V ₅₋₆	Linkshyper- trophie
3. S., S. 9 J.	95	Steiltyp a = +75°	0,14	0,09	0,36	0,32	Sinus- rhythmus	normal	keine
4. P., A. 11 J.	94	Indiff. typ a = +60°	0,15	0,08	0,34	0,31	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	keine
5. S., A. 15 J.	90	Steiltyp a = +80°	0,12	0,08	0,33	0,32	Sinus- rhythmus	normal	keine
6. S., C. 10 J.	115	Indiff. typ a = +30°	0,14	0,08	0,30	0,29	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	keine
7. S., M. 12 J.	100	Steiltyp a = +75°	0,13	0,08	0,33	0,30	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	keine

Tabelle 3: EKG-Befunde bei Friedreichscher Ataxie (Nr. 1 bis Nr. 3) und bei neuraler Muskelatrophie (Nr. 4 bis Nr. 7). Die Zuordnung der Nummern zu den einzelnen Kindern bleibt in jedem Abschnitt die gleiche.

Name, Alter	Frequenz (1/min)	Lagetyp a	PO-Zeit (Sek.)	QRS-Zeit (Sek.)	QT-Dauer, korrigiert (Sek.)	Rhythmus	Erregungs- ausbreitung	Erregungs- rückbildung in allen Ablei- tungen	Hypertroph zeichen
8. B., Z. 6 Wo.	145	Steiltyp a = +90	0,11	0,04	0,26	Sinus- rhythmus	normal	ST-Anhebung in allen Ablei- tungen	Rechts- hypertroph
9. B., S. 2 Mon.	120	Rechtstyp a = +100	0,10	0,05	0,24	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	ST-Senkung in V ₁ u. V ₂ , ST-Anhebung in V ₁ , aVF, V ₅ , V ₆	Rechts- hypertroph
10. K., S. 5 Mon.	118	Steiltyp a = +90	0,10	0,07	0,32	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	diskrete Erre- gungsrückbil- dungsstörung	keine
11a. D., M. 10 Mon.	110	Steiltyp a = +65	0,10	0,08	0,28	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	Störung der Er- regungsrückbil- dung, flaches T ₁	keine
11b. D., M. 1 J.	119	Indifttyp a = +55	0,12	0,06	0,28	Sinus- rhythmus	inkompl. RSB	normal	keine
12. G., H. 2 J.	130	Indifttyp a = +60	0,14	0,08	0,28	Sinustachy- -kardie	normal	normal	keine
13a. S., M. 2 J.	70	Linkstyp a = +20	0,14	0,05	0,26	Sinus- arrhythmie	Störung der Erregungs- ausbreitung	beschleunigte Repolarisations- zeit	keine
13b. S., M. 2 J.	115	Linkstyp a = +10	0,14	0,08	0,29	Sinus- rhythmus	geringe Stö- rung rechts- präkordial	normal	keine
14. B., Ch. 4 J.	105	Indifttyp a = +40	0,14	0,04	nicht meßbar	Sinus- rhythmus	normal	normal	keine
15. B., Ca. 8 J.	70	Indifttyp a = +30	0,16	0,08	0,34	Sinus- arrhythmie	normal	normal	keine
16. J., J. 10 J.	95	Indifttyp a = +60	0,14	0,07	0,34	Sinus- rhythmus	normal	fragliche Stö- rung der Erre- gungsrückbildg.	keine
17. G., M. 15 J.	80	Steiltyp a = +80	0,16	0,06	0,37	Sinus- rhythmus	normal	leichte ST- Senkung in V ₃₋₄	keine

Tabelle 4: EKG-Befunde bei spinaler Muskelatrophie. Die Zuordnung der Nummern

8 bis 17 zu den einzelnen Kindern bleibt in jedem Abschnitt die gleiche.

Die Tabelle ist nach dem Alter der Kinder bei der Untersuchung geordnet.

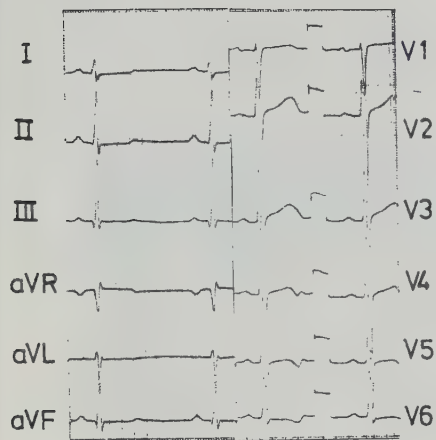


Abb. 1: EKG von Kind 1
Papiergeschwindigkeit
 $50 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$, Eichzacke $\hat{=}$ 1 mV

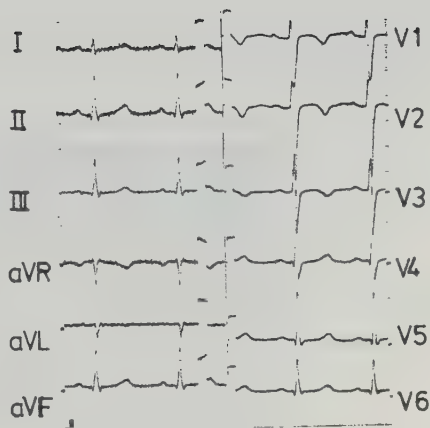


Abb. 2: EKG von Kind 3
Papiergeschwindigkeit $50 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$
Eichzacke $\hat{=}$ 1 mV

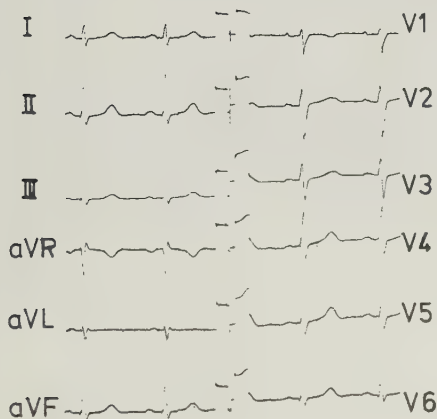


Abb. 3: EKG von Kind 5
Papiergeschwindigkeit
 $50 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$, Eichzacke $\hat{=}$ 1 mV

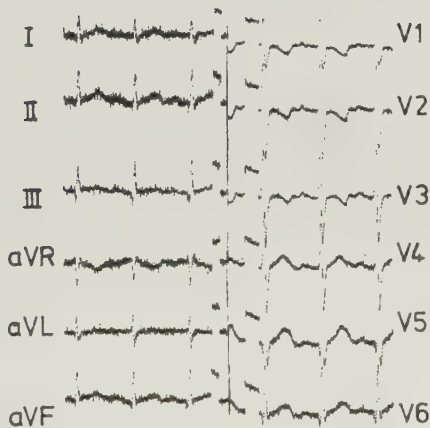


Abb. 4: EKG von Kind 12
Papiergeschwindigkeit $50 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$
Eichzacke $\hat{=}$ 1 mV

6.3. Echokardiographische Befunde

- 6.3.1. Das Echokardiogramm des Kindes mit Friedreich'scher Ataxie (Nr. 1) zeigt einen leicht verringerten Durchmesser des linken Ventrikels in Systole und Diastole. Die Hinterwand des linken Ventrikels und das Interventrikularseptum sind leicht verdickt. Das Verhältnis Septum zu Hinterwand beträgt 1,25. Die Ejektionsfraktion ist mit 50 % sehr hoch.
- 6.3.2. Die Ultraschalluntersuchung der Patientin mit neuraler Muskelatrophie (Nr. 5) bot einen Normalbefund, wenn man von der leicht reduzierten Dicke der linksventrikulären Hinterwand absieht. Auch hier ist die Ejektionsfraktion hoch.
- 6.3.3. Die beiden Kinder mit spinaler Muskelatrophie (Nr. 12 und Nr. 15) zeigen im Echokardiogramm ausgenommen der leichten Verdickung der linksventrikulären Hinterwand bei Nr. 15 Normalbefunde. Auch bei diesem Kind läßt sich eine hohe Ejektionsfraktion berechnen.

Name, Alter	"Mitral- Öffnung" (cm)	Aorta (cm)	LA (cm)	LV/Dd (cm)	LV/Ds (cm)	LV Hinter- wand (mm)	Septum (mm)	EF (%)
1. H., N. 11 J.	2,6	2,2	1,8	3,6	1,8	8	10	50
5. S., A. 15 J.	2,5	2,45	2,2	4,2	2,3	6,5	7	45
12. G., B. 2 J.	2,0	1,75	1,9	2,9	1,9	5	6	34
15. G., B. 8 J.	-	2,0	2,0	3,85	2,2	8	6	43

Tab.5: Echokardiographische Befunde, 1. bei Friedreich'scher Ataxie, 5. bei neuraler Muskelatrophie, 12. und 15. bei spinaler Muskelatrophie. LA: linker Vorhof, LV/Dd: Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, LV/Ds: Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels, EF: Ejektionsfraktion.

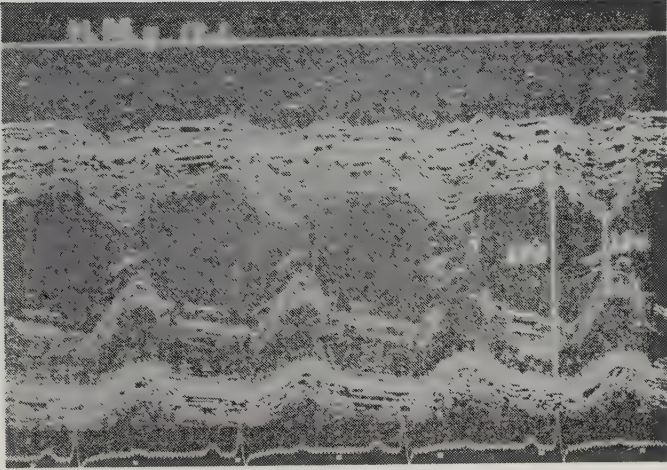


Abb. 5: M-Mode-Echokardiogramm von Kind 1. IVS = Dicke des interventrikulären Septums. LVD = Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch. LVS = Durchmesser des linken Ventrikels endsystolisch. PW = Dicke der linksventrikulären Hinterwand.

6.4. Röntgenuntersuchung des Thorax

6.4.1. Röntgen-Thorax bei Friedreichscher Ataxie

Die bei zwei Kindern mit Friedreichscher Ataxie vorliegenden Röntgenbefunde zeigen hinsichtlich der Herzkongfiguration keine Auffälligkeiten.

6.4.2. Röntgen-Thorax bei spinaler Muskelatrophie

Ein Kind (Nr. 13) hat auf dem Röntgenbild eine Querverlagerung und fragliche Linksverbreiterung des Herzens, bei einem Kind ist das Herz fraglich verbreitert und bei Kind 14 quergelagert. Bei Kind 8 ist das Herz auf dem Röntgenbild unauffällig.

6.5 Herzkatheteruntersuchung

Bei einem Kind mit Friedreichscher Ataxie (Nr. 1) lag das Ergebnis einer Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung vor.

Zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta wurde ein Druckunterschied von 18 mmHg gemessen.

Ergebnis der Angiokardiographie (Zitat): "Darstellung eines glattwandigen linken Ventrikels, der bei systolischer Kontraktion eine deutliche Verschmälerung im Ausflussteil zeigt. Es kommt jedoch in keiner Phase zu einem Verschuß der Ausflußbahn, der linke Ventrikel zeigt eine ausreichende Kontraktilität. Die Aorta verläuft regelrecht und zeigt keine Auffälligkeiten."

	Druck in mmHg			O ₂ -Sätt. (%)	O ₂ (Vol. %)
RA unten	a 4,5	v 3	pM 4	85	16,7
RV Ausf L.	s 29	ed 3		86	16,5
PA	s 35	d 18	pM 23	86	16,7
LV	s 100	ed 10		98	19,3
Ao	s 82	d 54	pM 61	98	19,3
Herzindex: 6,6 L/min · m ²					

Tab. 6: Herzkatheterbefund bei Friedreichscher Ataxie

RA: rechter Vorhof

RV: rechter Ventrikel

PA: Pulmonalarterie

LV: linker Ventrikel

Ao: Aorta

6.6. Darstellung von Einzelfällen

Im folgenden Abschnitt soll zu jedem der drei Krankheitsbilder ein besonders eindrucksvoller Krankheitsverlauf eines Kindes dargestellt werden.

6.6.1. Einzelbeispiel für Friedreichsche Ataxie

Bei dem Mädchen H.,M. (in dieser Arbeit auch mit der Nr. 1 bezeichnet), zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 11 1/2 Jahre alt, wurde im 11. Lebensjahr die Diagnose Friedreichsche Ataxie gestellt. Folgende Angaben wurden zur Anamnese gemacht:

Die Schwangerschaft verlief unauffällig, die Geburt war regelrecht zum errechneten Termin. Wegen einer ABO Inkompatibilität wurde eine Austauschtransfusion durchgeführt.

Im 7. Lebensjahr fiel die zunehmende Hohlfußbildung und der ataktische Gang auf. Zu diesem Zeitpunkt konnte das Mädchen noch am Sportunterricht teilnehmen, ermüdete jedoch schneller.

Als das Mädchen 9 Jahre alt war, diagnostizierte der Hausarzt eine extra-pyramidal-motorische Bewegungsstörung. Er stellte eine Dysdiadochokinese und Unsicherheiten beim Hüpfen und Einbeinstand links fest. Im gleichen Jahr wurde bei einer Schuluntersuchung ein Systolikum an der Herzspitze und im 2. ICR links auskultiert. Kurz darauf stellte ein Orthopäde zum ersten Mal die Verdachtsdiagnose Friedreichsche Ataxie.

Mit 10 Jahren kam das Mädchen in die Universitäts-Kinderklinik Mainz. Die Untersuchung ergab eine linkskonvexe Skoliose der BWS und beiderseits Hohlfüße mit angedeuteten Hammerzehen. Über dem Herz war ein Schwirren tastbar. Es wurde ein rauh klingendes Systolikum 3. Grades im 2. ICR auskultiert. Die Arme waren in den Ellenbogengelenken überstreckbar. Bei der neurologischen Untersuchung waren PSR, ASR und Bauchdeckenreflex nicht auslösbar, Babinsky war negativ und es war kein Klonus vorhanden. Es bestand eine leichte Störung des Vibrationsempfindens. Beim Finger-Nase Versuch zeigte das Mädchen oft daneben. Der Einbeinstand war links besser als rechts möglich. Im Romberg Versuch ergab sich eine leichte Ataxie bei offenen

Augen, die sich bei Augenschluß verstärkte. Hackengang war nicht möglich.

Zur weiteren Abklärung wurde die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ermittelt, sie betrug am nervus tibialis rechts $40,1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und am nervus peroneus rechts $45,4 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Im EMG fand sich kein Anhalt für eine myogene oder neurogene Schädigung. Das EEG war ohne pathologischen Befund. Im EKG war eine Linkshypertrophie mit linksventrikulärer Erregungsrückbildungsstörung zu sehen. Es wurde die Diagnose "Hochgradiger Verdacht auf Friedreichsche Ataxie" gestellt. Aufgrund des Auskultations- und EKG-Befundes wurde ein halbes Jahr später eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die genauen Ergebnisse sind im Abschnitt 3.4. aufgeführt. Die Diagnose lautete: Idiopathische Subaortenstenose. Das EKG war im Vergleich zu dem vor einem halben Jahr aufgezeichneten unverändert.

Die weiteren in der Kinderpoliklinik vorgenommenen Verlaufsuntersuchungen zeigten keine Veränderungen im Krankheitsbild. Die Schulleistungen des Mädchens waren abgesehen vom Turnen gut. Sie nahm an einem Sonderturnunterricht teil. Bei der letzten Untersuchung zeigte das Echokardiogramm eine Hypertrophie des Septums und der Hinterwand des linken Ventrikels (siehe 3.2.1.). Das letzte EKG ist im Absatz 3.1.1. unter Nr. 1 aufgeführt.

6.6.2. Einzelbeispiel für neurale Muskelatrophie

Als Beispiel für die neurale Muskelatrophie soll der Krankheitsverlauf von S.,A. (in dieser Arbeit mit der Nr. 5 versehen) gezeigt werden.

Die Schwangerschaft verlief normal, die Geburt erfolgte aus Steißlage. Mit 15 Monaten lernte das Mädchen laufen, jedoch fiel der Mutter zwei Monate später der weiterhin unsichere, ängstliche, entenartige und watschelnde Gang auf.

Mit zwei Jahren wurden coxa valga beiderseits diagnostiziert; sie wurde im 8. Lebensjahr in der Mainzer Orthopädischen Klinik operiert. Dadurch kam es zu einer Gangverbesserung, das Mädchen konnte länger laufen.

Mit 11 Jahren wurden Hohlfüße beiderseits operiert, es resultierte jedoch keine Verbesserung des Ganges oder der Statik.

Im 13. Lebensjahr wurde das Mädchen in die Mainzer Kinderklinik aufgenommen. Zur Anamnese wurde gesagt, ihr Gang wäre unsicher und schwankend, sie würde sehr schnell müde, fiel bei kleinen Unebenheiten leicht hin und könnte nicht rennen. Weiterhin wäre der Einbeinstand unmöglich und die Kraft in Armen und Beinen stark reduziert. Sie wäre insgesamt etwas ungeschickt. Bei der Untersuchung war das Herz ohne auffälligen Befund, das Mädchen hatte eine linkskonvexe Skoliose der BWS und beiderseits Hohlfüße. Es bestand eine allgemeine Hypotonie der Muskulatur an sämtlichen Extremitäten, die grobe Kraft war deutlich reduziert. Alle Muskeleigenreflexe waren erloschen, der Bauchdeckenreflex war vorhanden, Babinsky war negativ. Der Lagesinn war beiderseits an Händen und Füßen gestört; das Vibrationsempfinden war rechts und links vom Fuß bis zum Knie beeinträchtigt. Der Finger-Nase Versuch verlief unsicher, im Romberg Versuch hatte das Mädchen eine Fallneigung nach hinten. Es wurde ein EMG abgeleitet, dabei zeigte sich ein sehr stark verbreitertes und aufgesplittertes Summationspotential. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit betrug $7,7 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Im EKG waren die ST-Strecken in II, III und aVF gesenkt, in aVR angehoben, sonst zeigte sich kein pathologischer Befund.

Das Mädchen wurde zum letzten Mal im Dezember 1978 in der Poliklinik vorgestellt, es war zu diesem Zeitpunkt 15 Jahre alt. Das EKG zeigte keinen pathologischen Befund (siehe Abschnitt 3.1.2. und Tab. 2, Nr. 5), auch das Echokardiogramm war normal (siehe Tab. 4, Nr. 5). Die Diagnose lautete: Neuronale Myatrophie mit cerebellärer Ataxie.

6.6.3. Einzelbeispiel spinaler Muskelatrophie

Es soll der Krankheitsverlauf von G.,H. (hier mit der Nr. 12 bezeichnet) dargestellt werden.

Das Kind wurde mit einem Jahr in das Kinderneurologische Zentrum Mainz aufgenommen. Die Anamnese lautete wie folgt:

Während der Schwangerschaft hatte die Mutter eine Proteinurie. Die Geburt verlief normal.

Mit 6 Monaten konnte der Junge frei sitzen, jedoch mit einem Jahr fiel eine Kraftlosigkeit auf. Er machte wenig Fortschritte in der Körperbeherrschung und war außerdem sehr anfällig gegen Erkältungskrankheiten.

Bei der Untersuchung im Kinderneurologischen Zentrum hatte das Herz bei der Auskultation und Perkussion keinen pathologischen Befund. Die Muskulatur war hypoton, Faszikulieren wurde beobachtet. Von den Reflexen fehlten der PSR, der ASR und der TSR. BSR und Bauchdeckenreflex waren fraglich positiv. Es war keine Kloni vorhanden, Babinsky war negativ. Das Schmerz- und Berührungsempfinden war ungestört. Die Entwicklung im sprachlichen und sozialen Bereich war altersgemäß.

Im EMG sah man "spontane Entladungen als Zeichen der Faszikulation, Fibrillationspotentiale, bei Innervation gelichtetes Interferenzbild" (Zitat aus dem Befundbogen). Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit betrug am nervus peroneus rechts $59 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und am nervus ulnaris links $43 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Das EEG war ohne pathologischen Befund. Eine an der Mainzer Universitätsklinik durchgeführte Muskelbiopsie bestätigte die Diagnose einer spinalen Muskelatrophie.

Zur kardiologischen Untersuchung kam der Junge im Dezember 1978 in die Mainzer Kinderpoliklinik. Er war zu diesem Zeitpunkt 2 Jahre alt. Das EKG war normal (siehe Tab. 3, Nr. 12 und

Abschnitt 3.1.3.), auch das Echokardiogramm zeigte keine Auffälligkeiten (Tab. 4, Nr. 12; Absatz 3.2.3.).

Eine weitere Vorstellung im Kinderneurologischen Zentrum erbrachte keine Veränderung im Krankheitsbild.

7. Diskussion

7.1. Die Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie

7.1.1. Literaturübersicht

7.1.1.1. Historischer Rückblick

"Ebenso verdient bemerkt zu werden, daß in diesem, sowie in zwei meiner früheren Fälle (I + III) sehr hochgradige Fettdegeneration des Herzfleisches vorgefunden wurde, welche offenbar als die Ursache des in allen diesen Fällen so äußerst rapiden und unter so rasch zu tödlicher Höhe sich steigernden Collapserscheinungen einhergehenden Verlaufes der typhösen Erkrankung beschuldigt werden mußte." Mit diesem Satz beendete Friedreich 1877 die Veröffentlichung "Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen." (32)

14 Jahre früher war seine Schrift "Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge" (31) erschienen; in beiden Veröffentlichungen beschrieb Friedreich neun Personen, die an der später nach ihm benannten Erkrankung litten. Bei sechs dieser neun Personen trat neben der Ataxie eine Typhusinfektion auf, die in fünf Fällen tödlich endete. In fünf Fällen wurde eine Sektion durchgeführt, dabei entdeckte man bei drei Verstorbenen eine manifeste Degeneration des Herzmuskels und in einem Fall eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Heute gehört das Auftreten einer Herzerkrankung bei der Friedreichschen Ataxie zum Lehrbuchwissen (48,80), einige Autoren gehen so weit, daß sie die Herzbeteiligung als differential-diagnostische Hilfe betrachten (36,60).

7.1.1.2. Welche klinischen Zeichen bietet eine Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie ?

Cote (21) findet in seiner Studie bei 15 von 36 Patienten (42 %) eine leichte bis mäßige Ruhedyspneu, 13 Patienten (36 %) berichten von Pulsunregelmäßigkeiten, 3 (8 %) von gelegentlichen

präcordialen Schmerzen. Auskultatorisch hört man bei 15 Patienten (42 %) ein systolisches Ejektionsgeräusch und bei 14 Personen (39 %) einen 3. und 4. Herzton. Jedoch sind 17 der 36 Patienten (47 %) ohne klinische Symptome einer Herzerkrankung. Faivre und Mitarbeiter (28) auskultieren bei 15 von 20 Patienten ein systolisches Ejektionsgeräusch, weitere Angaben fehlen. Pernot (70) stellt bei 12 von 17 Patienten (71 %) Dyspneu oder andere Zeichen einer Herzinsuffizienz und bei 14 (82 %) ein systolisches Geräusch fest. Drei Erkrankte (18 %) sind klinisch kardiologisch asymptomatisch. In sechs von 11 Fällen (55 %) kann Schilero (78) keinen von der Norm abweichenden klinischen Befund feststellen, bei zwei Patienten (18 %) auskultiert er ein Systolikum, bei einem Patienten ein Präsysolikum über der Herzspitze, ein frühsystolisches und ein protodiastolisches Geräusch, zwei Personen (18 %) haben Zeichen einer Herzinsuffizienz. Mit Hilfe des Phonokardiogramms entdeckt Thoren (92) bei 14 von 39 Patienten (36 %) ein Systolikum, bei sieben (18 %) einen 3. Herzton und bei vier (10 %) einen 4. Herzton.

Abweichend von den o.g. Resultaten findet Khosla (52) in seiner Untersuchung von 30 indischen Patienten mit Friedreichscher Ataxie nur zwei Patienten (7 %), die kardiale Symptome haben.

Zusammenfassung: Ein Systolikum wird in 27 % bis 82 %, ein 3. oder 4. Herzton in 28 % bis 39 % beschrieben. Zeichen der Herzinsuffizienz bieten 18 % bis 71 % der Patienten, die Häufigkeit von Pulsunregelmäßigkeiten in der Anamnese wird einmal mit 36 % angegeben. Die Literaturangaben über klinisch kardiologisch unauffällige Patienten liegen zwischen 18 % und 55 % Häufigkeit, ausgenommen eine indische Studie mit 93 %.

7.1.1.3. Veränderungen im EKG bei Friedreichscher Ataxie

Einen Überblick über die EKG-Befunde in der Literatur gibt Tabelle 7. Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Alle Untersucher beschreiben Rhythmusstörungen, jedoch mit erheblichen Unterschieden, was die Häufigkeit betrifft. Auch bei den Angaben über Hypertrophiezeichen ist keine Übereinstimmung festzustellen. Während Boyer und Mitarbeiter bei keinem ihrer 31 Patienten eine Hypertrophie im EKG feststellen (15), findet Thoren bei 16 % eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und bei 20 % eine linksventrikuläre Hypertrophie (92). In der Untersuchung von Malo et al. (62) überwiegt eine Rechtshypertrophie mit 43 % Häufigkeit, während die Linkshypertrophie nur in einem Fall (3 %) auftritt. Summarisch wird bei 207 EKG-Untersuchungen 32mal eine Hypertrophie des rechten Ventrikels und in 25 Fällen eine Hypertrophie des linken Ventrikels diagnostiziert. Angaben über die Hypertrophie beider Ventrikel sind selten, zwei Autoren beschreiben sie mit 3 % und mit 6 % Häufigkeit. Zeichen für eine Hypertrophie des Kammerseptums beschreiben drei Untersucher, ihre Angaben liegen zwischen 3 % und 40 % der Fälle. Dabei wurden auch die Angaben verwertet, die mit der Beschreibung der Septumhypertrophie von Gutheil (38) übereinstimmten, ohne die Veränderung zu erklären. Ein größeres Maß an Übereinstimmung herrscht bei den Befunden über Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle. Zwei Autoren (Malo et al., Khosla) beschreiben Häufigkeiten von 20 % und 36 %, während fünf Untersucher das Auftreten solcher Veränderungen in 52 % bis 86 % der Patienten bemerkt haben. Angaben über Störungen der Erregungsausbreitung konnten vernachlässigt werden; lediglich So und Mitarbeiter (84) haben bei einem Patienten einen linksanterioren Hemiblock festgestellt. Bei der Frage nach dem Auftreten normaler EKG-Bilder liegt Khosla mit 80 % unauffälligen EKGs an der Spitze (52), bei Thoren weisen nur 10 % der EKGs keine Veränderung auf (92).

Autor	Zahl der Patienten	Sinustachykardie	Extrasystolen	Vorhofflattern oder -flimmern	Re. typ	RVH	Li. typ	LVII	BVII	SH	sympt. Veränderungen
Boyer et al. 1962 (15)	31	0	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)	0	1 (3%)	0	0	0	16 (52%)
Faivre et al. 1978 (28)	20	Rhythmusstörungen insgesamt: 4 (20%)				8 (40%)		8 (40%)	0	8 (40%)	15 (75%)
Khosla 1975 (52)	30	0	1 (3%)	0	0	0	0	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	6 (20%)
Malo et al. 1976 (62)	35	7 (20%)		2 (6%)	1 (3%)	15 (43%)	0	1 (3%)	2 (6%)	0	12 (36%)
Pernot 1979 (70)	20	Rhythmusstörungen insgesamt: 16 (80%)			5 (25%)	0	0	0	0	0	keine genaue Angabe
Schilero et al. 1952 (78)	11	0	2 (18%)	1 (9%)	6 (55%)	0	1 (9%)	0	0	0	10 (91%)
So et al. 1976 (83)	17	3 (18%)	2 (12%)	1 (6%)	0	1 (6%)	0	5 (29%)	0	0	14 (82%)
Thoren 1964 (92)	49	17 (35%)	26 (53%)	0	0	8 (16%)	0	10 (20%)	0	11 (22%)	42 (86%)

Tabelle 7: EKG-Veränderungen bei Friedreichscher Ataxie - Literaturergebnisse.

RVH: Rechtsventrikuläre Hypertrophie

LVII: Linksventrikuläre Hypertrophie

BVII: Biventrikuläre Hypertrophie

SH: Septale Hypertrophie

7.1.1.4. Literaturergebnisse über Herzkatheteruntersuchungen und Angiokardiographien bei Friedreichscher Ataxie

Autor	Zahl der Patienten	Druckgradienten im Ausflußtrakt des		Befunde der Angiokardiographie
		re. Herz	li. Herz	
Barrillon 1973 (6)	3	1	1	HOCM biv.: 2 HCM biv.: 1
Boehm 1970 (13)	1	-	1	-
Cote 1974 (23)	9	(5)	3(2)	HCM: 9
Cote 1976 (22)	13	3(1)	7(5)	HOCM: 2 HCM: 6 (li.)
Faivre 1978 (28)	7	k.A.	k.A.	HOCM: 1 biv., 3 re. 2 li.
Gach 1971 (33)	1	1	(1)	HOCM: 1 biv.
Pernot 1979 (70)	7	3	4	HOCM: 2 biv., 1 re. 2 li. HCM: 2 biv.
Ruschhaupt 1972 (76)	6	(1)	(2)	HOCM: 2 biv., 1 li. HCM: 3 li.
Thoren 1964 (92)	17	0	-	HOCM: 2 re.
v.d.Hauwaert 1976 (94)	2	-	(2)	HOCM: 2 li.
Soulie 1966 (85)	7	2	4(3)	-

Tabelle 8: Hämodynamische Befunde bei Patienten mit Friedreichscher Ataxie - Literaturergebnisse. Die Zahlen der Patienten bei denen ein Druckgradient unter Infusion von Isoproterenol ermittelt wurde, sind in Klammern gesetzt. Die Zahlen ohne Klammern geben die Gesamtzahlen an. Ein Querstrich besagt, daß die angegebene Messung nicht durchgeführt wurde. k.A.: Es liegen keine genauen Angaben vor. biv.: biventrikulär. H(O)CM: Hypertrophie (obstruktive) Kardiomyopathie. Es wurden nur Druckgradienten ab 10mmHg berücksichtigt.

In Tabelle 8 wird versucht, die Ergebnisse von 73 Herzkatheteruntersuchungen zusammenzufassen. Dabei stellen sich folgende Probleme: Die Indikation für diese Untersuchung wird von den einzelnen Autoren nach unterschiedlichen Kriterien gestellt. Einige Berichte beschränken sich auf die Untersuchung einer Herzhälfte. Wegen dieser Schwierigkeiten lassen sich nur folgende Aussagen treffen:

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie tritt am rechten und am linken Ventrikel auf. Es bleibt offen, welche Herzhälfte häufiger betroffen ist.

Die Obstruktion ist bei einem Teil der Patienten erst nach Infusion eines β -Sympathomimetikums (Isoproterenol) zu beobachten.

Durch die Angiokardiographie wird bei einigen Patienten eine hypertrophe Kardiomyopathie ohne Obstruktion diagnostiziert.

7.1.1.5. Veröffentlichungen über Ultraschalluntersuchungen bei Friedreichscher Ataxie

In Tabelle 9 wurden die Ergebnisse von fünf Autoren zusammengestellt. Bei 32 von insgesamt 47 Patienten liegt eine Septumhypertrophie vor. Eine systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (engl. Abk. SAM) wird in neun Fällen beobachtet. Nur zwei Untersucher veröffentlichen weitere Meßergebnisse: Gattiker (34) und Smith (82) finden bei zusammen 10 von 32 Patienten eine asymmetrische septale Hypertrophie (ASH). Der Quotient Dicke des Interventrikularseptums/Dicke der linksventrikulären Hinterwand ist dabei größer als 1,3. Weiter ermitteln Gattiker und Mitarbeiter bei 13 von 21 Fällen eine Hypertrophie der linksventrikulären Hinterwand und bei 12 von 21 Patienten eine leichte Verringerung der linksventrikulären

Durchmesser. Interessant ist in dieser Arbeit der Vergleich zwischen 13 Kindern mit Friedreichscher Ataxie und 28 gesunden Kindern. Bei den Kindern mit Friedreichscher Ataxie sind die Hinterwände der linken Ventrikel und die Interventrikularsepten signifikant dicker, die linksventrikulären Durchmesser und die daraus geschätzten Volumina der linken Ventrikel signifikant kleiner. Nicht signifikant verändert ist der Quotient Dicke des Interventrikularseptums/Dicke der linksventrikulären Hinterwand, die Ejektionsfraktion und die Kontraktionsgeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwand. Zwei dieser 13 Kinder haben abweichend von den übrigen eine Verdickung der Hinterwand und einen vergrößerten Durchmesser des linken Ventrikels.

Autor	Zahl der Patienten	Septumhypertrophie	SAM	Weitere Befunde
Ayerdi 1978 (5)	1	1	1	-
Faivre et al. 1978 (28)	7	6	-	-
Gattiker et al. 1976 (34)	21	17	3	LVHW-Hypertr. 13 ASH: 6, LVØ ↓: 12
Pernot 1979 (70)	7	4	3	-
Smith et al. 1977 (82)	11	4	2	ASH: 4

Tabelle 9: Die Häufigkeit von echokardiographischen Befunden in der Literatur.

SAM: engl. Abkürzung für Systolische Vorwärtsbewegung des/der Mitralsegel(s).

LVHW: linksventrikuläre Hinterwand.

ASH: asymmetrische septale Hypertrophie.

LVØ ↓: Verringerung des linksventrikulären Durchmessers in der Diastole.

7.1.2. Die Diagnose einer Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie

Für die Diagnose einer hypertrophischen Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion sind bei vielen schweren Fällen von Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie ausreichend Kriterien vorhanden. In der Literatur werden für die primäre Form dieser Herzerkrankung folgende Befunde angegeben (1,16,44,53,64,95): In der Anamnese werden Dyspneu, präkordiale Schmerzen, Schwindelanfälle, Synkopen, Linksherzversagen und Herzrhythmusstörungen erwähnt; bei der Auskultation wird eventuell ein paradox gespaltener 2. Herzton, ein 4. und gelegentlich ein 3. Herzton und in den meisten Fällen ein systolisches Ejektionsgeräusch links parasternal gehört. In der Karotispulskurve und im Apexkardiogramm ist ein Doppelgipfel während der Systole zu sehen. Das EKG zeigt eine Linkshypertrophie und Zeichen einer Septumhypertrophie. Für die Diagnose im Echokardiogramm werden sechs Kriterien aufgezählt.

1. Exzessive Septumhypertrophie bei normal dicker oder weniger hypertrophischer Hinterwand des Ventrikels. Das Dickenverhältnis Septum/Hinterwand beträgt mindestens 1,3.
2. Systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels, hervorgerufen wahrscheinlich durch einen Venturieeffekt.
3. Enger linksvertikulärer Ausflußtrakt.
4. Verminderte fröhdiastolische Schließungsgeschwindigkeit des vorderen Mitralsegels, Folge einer Compliancestörung.
5. Eventuell mittsystolischer Schluß der Aortenklappe mit anschließender Wiederholung (bei erheblichen Druckgradienten im Ausflußtrakt).
6. Mäßige Vergrößerung des linken Vorhofs.

Der wichtigste Befund bei der Herzkatheteruntersuchung ist ein Druckgradient in der Ausflußbahn des betroffenen Ventrikels. In vielen Fällen ist der enddiastolische Druck als Folge einer

verminderten Compliance des Ventrikels erhöht, auch der Druck im Vorhof nimmt oft zu. Im Angiokardiogramm ist die Ausdehnung der Hypertrophie auf Kammerseptum und freie Ventrikelwand zu erkennen. Eventuell lassen sich verringerte enddiastolische Ventrikelvolumina bestimmen.

Aus der Tabelle 8 geht hervor, daß bei einigen Patienten eine hypertrophische Kardiomyopathie ohne Obstruktion auftritt. Außerdem gibt es Fälle, bei denen das Angiokardiogramm eine Obstruktion aufweist, ohne daß ein Druckgradient gemessen wird (92). Bei der primären Kardiomyopathie vermutet man, daß der Übergang von der nicht obstruktiven in die obstruktive Form von der Krankheitsdauer abhängt (64). Es ist ungewiß, ob dies auch auf die Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie übertragen werden darf.

Bei der zweiten Gruppe von Friedreich-Patienten mit leichter Form der Herzbeteiligung bleibt oft als einziger Befund die Repolarisationsstörung im EKG. Es wird die Aufgabe von Langzeitbeobachtungen sein, wie groß der Teil der Patienten ist, bei denen die Veränderung stationär bleibt oder doch noch in eine schwere Form der Herzbeteiligung übergeht.

7.1.3. Einteilung der Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie

Aus den bisher zitierten Berichten geht hervor, daß sich eine Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie in unterschiedlichen Ausprägungen manifestiert. Das Spektrum reicht von klinisch asymptomatischen Fällen, die lediglich unspezifische EKG-Veränderungen haben, bis zu schwer beeinträchtigten Patienten mit Rhythmusstörungen, angina-pectoris-Anfällen und Herzinsuffizienz. Einige Autoren haben zwei Gruppen von Patienten unterschieden. Pernot (70) beschreibt "formes majeures" mit schwerer Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei diesen

Patienten findet sich klinisch, radiologisch, elektrokardiographisch, im Echokardiogramm und bei der Herzkatheteruntersuchung das Bild einer hypertrophischen, asymmetrischen Kardiomyopathie, am häufigsten mit einer Obstruktion im Ausflußtrakt des betroffenen Ventrikels. Bei den "formes mineures" ist nur selten eine funktionelle Beeinträchtigung zu erkennen. Gemeinsam sind dieser Gruppe unspezifische elektrokardiographische Veränderungen, teilweise sind auskultatorisch, im Echokardiogramm und bei der Herzkatheteruntersuchung Zeichen einer nicht obstruktiven hypertrophischen Kardiomyopathie zu finden. Smith et al. (82) teilen ihre Patienten in die Gruppen A und B ein. Ein Teil der Patienten der Gruppe A hat auskultatorisch Zeichen einer IHSS, alle Patienten aus dieser Gruppe haben im EKG Zeichen der Linkshypertrophie, und in sämtlichen Echokardiogrammen finden sich Hinweise für eine hypertrophische Kardiomyopathie. Die Fälle der Gruppe B haben mit einer Ausnahme bei der körperlichen Untersuchung keine auffälligen Symptome, im EKG hat ein Teil von ihnen Repolarisationsstörungen, und die Echokardiogramme sind normal. Keiner der Patienten aus den Gruppen A und B hat eine kardiovaskulär bedingte Leistungsminderung. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der neurologischen Erkrankung und der Schwere der Herzbeteiligung läßt sich in keinem der beiden Artikel nachweisen. Es bestehen auch keine Altersunterschiede zwischen den Gruppen mit leichter und schwerer Form der Herzbeteiligung.

7.1.4. Vergleich der eigenen Daten mit den Literaturergebnissen

Die Befunde der in dieser Arbeit dargestellten Fälle mit Friedreichscher Ataxie lassen sich gut mit den Angaben aus der Literatur vergleichen. Die Untersuchungsergebnisse bei der Patientin mit der Nr. 1 deuten auf eine HOCM hin: Systolisches Geräusch, Linkshypertrophie im EKG, Druckgradient im linksventrikulären Ausflußtrakt - dieser ist im Angiokardiogramm

deutlich verschmälert. Lediglich das Echokardiogramm ist nicht typisch für eine HOCM. Bei der Patientin Nr. 2 ist bei normalem Auskultationsbefund im EKG eine Linkshypertrophie zu sehen, es fehlen leider weitere Untersuchungen, die die Natur der EKG-Veränderung klären würden. Bei Fall Nr. 3 war das Herz sowohl bei der körperlichen Untersuchung als auch im EKG unauffällig. Von zwei Patientinnen, bei denen nur ein körperlicher Untersuchungsbefund vorlag, hörte man bei einem Kind ein Systolikum links parasternal.

7.1.5. Welche Bedeutung hat eine Herzbeteiligung bei Friedreichscher Ataxie?

Der Verlauf einer Friedreichschen Ataxie kann durch eine Herzbeteiligung mit Rhythmusstörungen, präkordialen Schmerzen und Herzinsuffizienz erheblich beeinflusst werden. Die in Abschnitt 4.2.2. zitierten Berichte beispielsweise geben für eine Herzinsuffizienz eine Häufigkeit bis 71 % an. Bei einem Teil der Patienten liegt die Todesursache in der Herzbeteiligung (3,15,19,45,78,93). In einer Studie über die Todesursachen von 83 Patienten mit Friedreichscher Ataxie ermittelt Hewer (45) bei 46 (56 %) Herzversagen als Todesursache. Andermann (3) findet bei 12 Todesfällen fünfmal eine Kardiomyopathie als Ursache. Boyer (15) und Schilero (78) berichten von Patienten, die an Herzmuskelinsuffizienz starben. Nach Lubozynsky (61) ist Herzversagen wahrscheinlich die häufigste Todesursache bei Friedreichscher Ataxie. Goodwin (35) beschreibt für den Krankheitsverlauf der primären HOCM drei Wege:

1. Die Erkrankung kann über Jahre stationär bleiben.
2. Es kann zum plötzlichen Tod kommen, der wahrscheinlich durch erschwerte Füllung des linken Ventrikels bei Tachykardie bedingt ist, weniger wahrscheinlich durch die Obstruktion der Ausflußbahn.

3. Durch fortschreitende Fibrose des Herzmuskels kommt es zur manifesten Herzinsuffizienz mit Stauung, die dann zur Todesursache wird.

Als Folge von Vorhofflimmern beschreiben Goodwin (35) und Fasullo et al. (29) die Möglichkeit einer Embolisation.

Überträgt man diese für die primäre HOCM gültigen Aussagen auf die Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie, so ist zu berücksichtigen, daß bei diesen Patienten die neurologische Erkrankung ab einem gewissen Grad ihre körperliche Aktivität stark behindert. Dadurch werden auch die Anforderungen an die Herzleistung geringer (5,92). Die Folge ist ein Verschwinden oder verspätetes Auftreten von Symptomen der HOCM.

7.1.6. Welche Konsequenzen ergeben sich für die Diagnose bei Friedreichscher Ataxie mit Herzbeteiligung?

Die Diagnose einer HOCM hat für deren Therapie wichtige Konsequenzen. Es erscheint daher angebracht, bei Patienten mit Friedreichscher Ataxie zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung des Herzens durchzuführen. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen bereits die Routineuntersuchung ein Systolikum, eine Linkshypertrophie im EKG oder gar eine Herzinsuffizienz ergibt. Nach Henry et al. (43) kann aus dem Echokardiogramm das Ausmaß der Obstruktion abgeschätzt werden. Für eine genaue Druckmessung und eine Darstellung der Herzkammern durch das Angiokardiogramm muß sichergestellt werden, daß dieser invasive Eingriff eine therapeutische Konsequenz hat.

7.1.7. Die Therapie der Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie

Bei hypertrophischer, obstruktiver Kardiomyopathie ist die Anwendung von positiv inotropen Substanzen und damit auch von Herzglykosiden kontraindiziert (80). Häufig wird in der Literatur die Anwendung von β -Blockern empfohlen (13,28,70,75). Es soll damit eine Verminderung der Druckgradienten und eine Prophylaxe gegen Arrhythmien erreicht werden (80). In den letzten Jahren ist jedoch die Behandlung der HOCM mit dem Calcium-Antagonisten Verapamil angeregt worden, auch für die Kardiomyopathie bei Friedreichscher Ataxie (46,50). In der Studie von Kaltenbach et al. (50) wird bei einer durchschnittlich 15-monatigen Behandlung von 22 Patienten mit Verapamil der Sokolow-Index im EKG, der das Maß einer Linkshypertrophie anzeigt, signifikant kleiner; die aus den Thorax-Röntgenbildern errechneten Herzvolumina sind ebenfalls signifikant verringert. 10 Patienten dieser Studie wurden zweimal mittels Herzkatheter untersucht. Sieben Patienten haben eine Abnahme der Muskelmasse im linken Ventrikel, drei Personen eine leichte Zunahme. Bei fünf Patienten wird der systolische Druckgradient im linken Ventrikel kleiner, bei zweien bleibt er unverändert, und in einem Fall wird er größer. Da die meisten Patienten vor dieser Studie mit β -Blockern behandelt wurden, ohne daß ein ähnlicher Behandlungserfolg zu sehen war, sehen Kaltenbach und Mitarbeiter einen Vorteil in der Behandlung mit Verapamil.

Als letzte Behandlungsmöglichkeit sei die Operation erwähnt; sie wird auch bei einem Fall in der Literatur angegeben (76). Nach dem Chirurgielehrbuch (65) ist die Operationsindikation bei Druckgradienten von mehr als 60 mmHg und gleichzeitig nachweisbarer Schädigung im EKG gegeben. Die Operation besteht in einer Resektion und Inzision des hypertrophischen Muskelwulstes.

7.2.1. Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie Charcot Marie Tooth

Angaben über Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie Charcot Marie Tooth sind in der Literatur selten. Insgesamt werden in sechs Veröffentlichungen 19 Patienten mit auffälligen Herzbefunden beschrieben. Davon fällt jedoch nur eine 15-jährige Patientin in den von der Pädiatrie betreuten Altersbereich, alle anderen Personen sind zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 20 Jahre, sieben sind älter als 50 Jahre. Die einzelnen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Bei einem Überblick über die anamnestischen Daten fallen besonders Pulsveränderungen auf: sechs Patienten haben Bradykardie, zwei berichten über paroxysmale Tachykardien. Bei zwei Personen ereigneten sich im Verlauf der Krankheit apoplektische Insulte mit Hemiparesen und Gesichtsfeldausfällen sowie zentraler Fascialisparese. Ein Patient gibt in der Anamnese Angina pectoris-artige Beschwerden an, bei ihm finden sich Zeichen einer Herzinsuffizienz. Auskultatorisch finden die Untersucher dreimal ein systolisches Geräusch, davon hat eines den Charakter eines Ejektionsgeräusches.

Die EKG-Veränderungen beziehen sich in der Mehrzahl auf Rhythmus- und Erregungsausbreitungsstörungen. In einem Fall besteht Sinusarrhythmie. Zwei EKGs zeigen Knotenrhythmus ohne Vorhofaktion, die fehlende Vorhoftätigkeit wird im Hiss Bündel-EKG bestätigt. Drei Patienten haben einen AV-Block 3. Grades, zwei haben einen AV-Block 1. Grades, davon einer nur intermittierend. Bei einer Person findet sich ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom Typ B; ein Patient hat gehäufte ventrikuläre Extrasystolen. Auffallend ist die Zahl der Schenkelblockbilder: sieben EKGs mit Rechtsschenkelblock, zweimal ein Linksschenkelblock und ein Fall mit linksanteriorem Hemiblock. Unspezifische T-Wellen-Veränderungen sind bei drei Patienten vorhanden. Zwei Personen haben im EKG

alte Infarktzeichen. In zwei Fällen zeigt sich auf der Röntgenaufnahme des Thorax eine Herzvergrößerung.

Drei Herzkatheteruntersuchungen ergeben bei Berücksichtigung der zugehörigen EKGs wenig auffällige Befunde. Bei den zwei Patienten, bei denen im EKG keine P-Wellen vorhanden waren, können auch bei der Registrierung der Druckkurven im rechten Vorhof keine a-Wellen nachgewiesen werden; die Vorhöfe lassen sich auch nicht elektrisch stimulieren. In den Ausflußbahnen der Ventrikel sind keine Druckgradienten nachweisbar; mit Ausnahme der leicht erhöhten rechtsventrikulären Drücke (in allen drei Fällen zwischen 45 mmHg und 50 mmHg) sind alle Werte der Druckmessungen normal.

Lediglich die Arbeit von Brust und Mitarbeiter (17) erlaubt eine grobe Abschätzung, wie häufig eine Herzbeteiligung beim Charcot-Marie-Tooth-Syndrom ist. Insgesamt haben 11 von 52 Patienten mit neuraler Muskelatrophie im EKG oder klinisch Zeichen einer Herzbeteiligung, das entspricht ungefähr 20 %. Brust et al. trennen jedoch fünf Personen, die älter als 50 Jahre sind, von den restlichen Patienten, um altersbedingte Herzerkrankungen auszuschließen. Danach würde sich rechnerisch eine Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie von abgerundet 10 % ergeben.

7.2.2. Vergleich der Literaturergebnisse mit den eigenen Daten

Zusammenfassend sind die eigenen Ergebnisse über Herzbeteiligung beim Charcot-Marie-Tooth-Syndrom wenig auffällig. Zwei Kinder haben im Phonokardiogramm protomesosystolische Geräusche, und ein EKG zeigt diskrete Erregungsrückbildungsstörungen in Ableitung V₆. Ein Echokardiogramm bot einen Normalbefund (siehe Abschnitt 6.1.2., 6.2.2. und 6.3.2.).

Die im Kapitel 4.3.1. aus der Literatur zusammengefaßten auffälligen kardiologischen Befunde, in der Mehrzahl Störungen des Rhythmus und der Erregungsausbreitung, lassen sich durch die eigenen Ergebnisse nicht bestätigen. Dabei muß man jedoch berücksichtigen, daß mit Ausnahme eines 15 Jahre alten Mädchens alle in der Literatur beschriebenen Fälle Erwachsene betreffen, die eigenen Fälle dagegen sind Kinder, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 10 bis 15 Jahre alt waren.

7.2.3. Die Bedeutung der Herzbeteiligung bei neuraler Muskelatrophie

Im Vergleich mit der Friedreichschen Ataxie ist eine Herzbeteiligung beim Charcot Marie Tooth-Syndrom wesentlich seltener; nach einer größeren Untersuchung beträgt die Häufigkeit etwa 10 % (17). Die neurologische Grunderkrankung verursacht nur eine leichte bis mittelgradige Behinderung, die Patienten sind selten bettlägerig (48).

Berücksichtigt man diese zwei Punkte, so kann eine Herzerkrankung nur in Einzelfällen den Verlauf einer neuralen Muskelatrophie entscheidend beeinflussen. Andererseits ist durch den gutartigen Verlauf und die langsame Progredienz der neurologischen Erkrankung die Möglichkeit gegeben, daß eine kardiologische Begleiterkrankung manifeste Symptome und ernstzunehmende Komplikationen verursacht. Die in der Literatur beschriebenen bradykarden Rhythmusstörungen bei AV-Block 3. Grades oder bei Knotenrhythmus können durch Schrittmacherimplantation wirkungsvoll behandelt werden, was mehrere Autoren bestätigen (9,59). Demgemäß bedeutet eine Herzbeteiligung bei angemessener Therapie keine Verschlechterung des Gesamtkrankheitsbildes der neuralen Muskelatrophie.

Autor	Zahl der Patienten	Klinische Befunde	EKG-Befunde	Rö-Thorax	Herz-katheter
Bensaid et al. 1972 (9)	2	1.Bradykardie: 40/min.	Knotenrhythmus,keine P-Wellen,LVH,intracard.: keine Vorhoferregung,Vorhofstimulation unmöglich		keine a-Welle im RA
		2.Bradykardie: 40/min. Protomesosystolikum p.m. 3.ICR li. parasternal	Knotenrhythmus,keine P-Wellen,LVH,intracard.: keine Vorhoferregung,Vorhofstimulation unmöglich	LVH	keine a-Welle im RA, alle Drücke normal
Bowers et al. 1973 (14)	1	Paroxysmale Tachykardie	Sinusarrhythmie, supra-ventr.Tachykardie, intermitt. AV-Block I°, WPW-Syndrom Typ A, LAHB		
Brust et al. 1978 (17)	11	5 Pat. älter als 50 Jahre	RSB od. LSB: 2 Pat., älter Myokardinfarkt 2 Pat. unspez. T-Wellen Veränderungen 1 Patient		
		6 Pat.jünger als 50 Jahre	RSB: 3 Pat.,gehäuft VES: 1 Pat., Sinusbradykardie + LVH: 1 Pat., T-Wellen Veränderungen: 1 Patient		
Legrand et al. 1950 (58)	1	Angina pectoris, Herzinsuffizienz	Tachykardie, AV-Block I°, LSB		
Littler 1970 (59)	2	1.Mesosystolikum, 4. Herztön	Sinusbradykardie + RSB, später AV-Block III°		
		2.klin.Befund unauffällig	T flach in II, III, aVF, V ₅₋₆ : post.-lat.Ischämie		
Ponder et al. 1971 (72)	2	1.Bradykardie: 40/min.syst. Ejektionsgeräusch	P-Wellen fehlen, Hjs-EKG: VHFli, AV-Block III°	Herz vergr.	keine a-Welle im RA, Druck RV _s u. LV _s (+) Volumen LV _{ed} u. LV _s ↑
		2.Bradykardie: 40/min.	VhFlia, AV-Block III°	Herz vergr.	

Tabelle 10: Veröffentlichungen über Herzerkrankungen bei neuraler Muskelatrophie Charcot Marie Tooth. LSB: Linksschenkelblock; LAHB: linksanteriorer Hemiblock; LV_{ed}, LV_s: linker Ventrikel enddiastolisch und systolisch; RA: rechter Vorhof; RSB: Rechtsschenkelblock; RV_s: rechter Ventrikel systolisch; VES: ventrikuläre Extrasystole; VHFli, VHFli: Vorhof-flattern, -flimmern; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie.

7.3. Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie

7.3.1. Literaturübersicht

Große Studien von Pearn et al. (67) und von Emery et al. (25), die 141 und 507 Fälle untersuchten, geben keinen Hinweis auf eine Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie. Die in Tabelle 12 zusammengefaßten Berichte über Herzerkrankungen bei spinaler Muskelatrophie werden als Raritäten bezeichnet (87). Beim Vergleich solcher Berichte ist die Zuordnung des neurologischen Krankheitsbildes zu den chronisch verlaufenden Formen mit relativ guter Prognose (Beispiel: Juvenile pseudomyopathische spinale Muskelatrophie Kugelberg Welanders) oder zu den akuten Formen mit schlechter Prognose (Beispiel: Infantile spinale Muskelatrophie Werdniger Hoffmann) zu berücksichtigen. Alle neun Patienten, deren Daten in Tabelle 11 zusammengestellt sind, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 20 Jahre. Ihre Erkrankung gehört zur Gruppe der chronischen spinalen Muskelatrophien.

Von den klinischen Befunden der neun Patienten sind Herzinsuffizienzzeichen am häufigsten. Vier Personen haben Herzschmerzen, drei berichten über Belastungsdyspnoe, in einem Fall findet sich eine pulmonale Stauung als Zeichen der Linksherzinsuffizienz, und in einem weiteren Fall sind Aszites, Ödeme und Lebervergrößerung Hinweise für ein Rechtsherzversagen. Auskultatorisch haben drei Patienten ein Systolikum über der Basis und ein weiterer Patient ein Systolikum über Herzspitze und Basis. In einem Fall ergibt das Phonokardiogramm einen 3. Herzton, ein Patient hat neben einer Bradykardie einen lauten 1. und einen 4. Herzton. Im EKG haben die meisten der neun Patienten Rhythmusstörungen: Vorhofflattern oder -flimmern (4 Fälle), Vorhoffstillstand mit AV-Knotenrhythmus (1 Fall), Kammererigenrhythmus bei AV-Block III^o (1 Fall), paroxysmale Vorhofftachykardien und supraventrikuläre Extrasystolen mit AV-Block I^o (1 Fall). Im His-EKG haben zwei Patienten einen AH-Block. Im übrigen hat ein Patient Linkshypertrophiezeichen

mit linksventrikalen Repolarisationsstörungen, in einem anderen EKG sind tiefe Q-Zacken in I, aVL, V₅-V₆ und eine RS-Form in V₁ auffällig. Auf den Thorax-Röntgenbildern ist in vier Fällen das Herz vergrößert, in einem Fall linksverbreitert und in einem Fall aortenkonfiguriert. Auf einer Aufnahme ist der linke Ventrikel vergrößert. Die Angiokardiographie zeigt bei einem Patienten einen hypokinetischen, dilatierten linken Ventrikel, es wird die Diagnose einer nicht obstruktiven Kardiomyopathie gestellt. Eine Patientin hat bei der Herzkatheteruntersuchung fraglich erhöhte Drucke in beiden Vorhöfen und im rechten Ventrikel enddiastolisch, außerdem ist der Pulmonalarteriendruck erhöht. Jedoch sind alle Drucke nach Schrittmacherimplantation wieder normal. Zwei weitere Katheteruntersuchungen des rechten Herzens ergeben Normalbefunde. In dem einzigen bisher veröffentlichten Echokardiogramm (Fall 1 von Tanaka und Mitarbeiter (89)) sind wellenförmige Bewegungen beider Mitralsegel, der Trikuspidalklappen und des Interventrikularseptums zu sehen. Diese Wellenbewegungen verlaufen synchron mit dem Vorhofflattern im EKG. Daneben sind der linke Vorhof und der rechte Ventrikel vergrößert.

7.3.2. Vergleich der Literaturergebnisse mit den eigenen Befunden

Ein direkter Vergleich der Daten ist nicht sinnvoll. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren zwei Drittel der Kinder aus der Mainzer Universitätsklinik und dem Kinderneurologischen Zentrum im Säuglings- oder Kleinkindesalter, kein Kind war älter als 15 Jahre. Wieviele Kinder außer den fünf verstorbenen an der akuten Verlaufsform der spinalen Muskelatrophie erkrankt waren, läßt sich mangels umfassender Verlaufsbeobachtungen nicht klären. Im Unterschied dazu sind die in Tabelle 12 zitierten Patienten aus der Literatur älter als 20 Jahre; sie gehören, wie bereits erwähnt, zu den an chronischer spinaler Muskelatrophie Erkrankten.

Autor	Zahl der Patienten	Klinische Befunde	EKG-Befunde	Röntgen Thorax	Herzkatheter Angiokardiogramm
Legarde et al. 1976 (56)	1	präkord.Schmerz, Anstrengungsdyspneu, Puls 120, Linksherzinsuff., pulmon.Stauung	LVH, links-praecordiale Repolarisationsstörungen	LV vergrößert	LV dilatiert, hypokinetisch (Wandverdickung) Diagn.: Myokardiopathie non obstruktiv
Matsumoto et al. 1971 (X)	1	Aszites, Hepatomegalie, Odeme	Vorhofstillstand, AV-Rhythmus, kleine QRS-Kompl.		
Sterz et al. 1971 (87)	3	Belastungsdyspneu Bradyarrhythmie, Systolikum über Basis akzident.Systolikum, Phono: 3. Herzton Belastungsdyspneu präkord. Schmerz, Bradykardie, 1. HT laut, 4. HT, Systolikum üb. Basis	abs.Arrhythmie bei VHFli abs.Arrhythmie VHFli, inkompl. RSB AV-Block II ⁰ , Kammerhyth. 38/min.	Aorten konfig. des Herzens Herz links Herz beidseitig vergr.	Druck im LA (+), in PA +, im RV (+), im RA (+); nach Schrittmacherimpl. alle Werte normal
Sugimura et al. 1973 (87 a)	2	Palpitationen Dyspneu	SVES, AV-Block I ⁰ , paroxysm. Vorhofftachykardie, His-EKG: AH-Block interm.VHFli/VHFli, SVES, OLT, coronares T	Herz vergr.	
Tanaka et al. 1977 (89)	2	präkord.Schmerz Bradykardie, Systolikum üb. d. Herzbasis präkord.Schmerz bei Belastung, Systolikum üb. Herzspitze und -basis	VHFli+AV-Block III ⁰ , His-EKG: AH-Block Tiefes Q in I, aVL, V ₅₋₆ ; RS-Form in V ₁ ; leichte Knotungen des QRS-Komplexes in II, III, aVL, aVF. His-EKG normal	Herz leicht vergr. Herz vergr.	Re.Herz: alle Drucke normal, keine Zeichen für einen Shunt Rechtsherzkatheter: Normalbefund

Tabelle 11: Spinale Muskelatrophie und Herzbeteiligung-Fälle aus der Literatur. LA: linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; PA: Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof; RV_{ed}: rechter Ventrikel enddiastolisch; RSB: Rechtsschenkelblock; SVES: supraventrikuläre Extrasystolen; VHFli/VHFli: Vorhofflattern/-flimmern. (X): Die Ergebnisse von Matsumoto und Mitarb. wurden der Veröffentlichung von Tanaka et al. (89) entnommen.

Im Gegensatz zu den Befunden aus Tabelle 11 hat keines der in Mainz untersuchten Kinder Zeichen der Herzinsuffizienz. Bei drei Kindern auskultiert man ein Systolikum, davon hat eines akzidentellen Charakter, eines hat das punctum maximum über dem Projektionsfeld der Pulmonalklappe und eines über der Aortenklappe und dem Erb'schen Punkt. Bei zwei weiteren Kindern zeigt das Phonokardiogramm systolische Geräusche.

Im EKG sind außer Sinustachykardie und Sinusarrhythmie in je einem Fall keine Rhythmusstörungen zu sehen. Bei drei Kindern findet sich ein inkompletter Rechtsschenkelblock. Dieser ist bei Kindern häufig und meist ohne besondere Bedeutung (39). Fünf Kinder haben im EKG Repolarisationsstörungen, davon sind drei jedoch nur in leichter Form zu sehen. Die Rechtshypertrophie bei zwei Säuglingen im Alter von 6 Wochen und zwei Monaten ist physiologisch (38). Zwei EKGs zeigen Veränderungen, wie sie als Digitaliseffekte beschrieben werden (40,79): Repolarisationsstörungen und eine beschleunigte Repolarisationszeit.

Wie aus dem Abschnitt 3.4.2. hervorgeht, ist auf keinem der Thorax-Röntgenbilder eine sichere Herzvergrößerung nachweisbar, bei zwei Kindern ist das Herz quergelagert.

Die bei zwei Kindern durchgeführten Echokardiogramme sind unauffällig.

Zusammenfassend hat keines der in Mainz untersuchten Kinder eine klinisch bedeutende Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie. Aus wenigen auffälligen Auskultationsbefunden und EKG-Veränderungen läßt sich keine spezifische Herzerkrankung diagnostizieren.

7.3.3. Die Bedeutung einer Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie

In der Literatur ist das Auftreten einer Herzbeteiligung bei spinaler Muskelatrophie eine Rarität (siehe Abschnitt 7.3.1.), alle bisher veröffentlichten Fälle gehören zu den chronischen Verlaufsformen. Die an der Universitätskinderklinik Mainz und dem Kinderneurologischen Zentrum Mainz untersuchten Kinder, die zum Teil an einer akuten spinalen Muskelatrophie erkrankten, haben keine klinisch manifeste und spezifische Herzbeteiligung. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß mit einer Herzbeteiligung nur bei sehr wenigen Fällen von chronischer Muskelatrophie zu rechnen ist.

8. Zusammenfassung

Es werden die Krankengeschichten von fünf Kindern mit Friedreichscher Ataxie, vier Kinder mit neuraler Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth und 18 Kinder mit spinaler Muskelatrophie ausgewertet, um eine begleitende Herzerkrankung zu erfassen. Von jedem Krankheitsbild wurde mindestens ein Kind echokardiographisch untersucht. Für jede der drei Erkrankungen wird ein typischer Verlauf dargestellt. Die Literatur über Herzerkrankungen bei diesen drei neurodegenerativen Erkrankungen wird ausgewertet und mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Bei der Friedreichschen Ataxie stimmen die eigenen Befunde mit den Literaturangaben überein. Ein Teil der Kinder hat die Symptome einer hypertrophischen Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion im rechts- oder linksventrikulären Ausflußtrakt. Diese Diagnose läßt sich in einem eigenen Fall stellen. Bei der leichteren Form der Herzbeteiligung beschränkt sich die Veränderung hauptsächlich auf das EKG. Es sind in erster Linie unspezifische Repolarisationsstörungen, aber auch Rhythmusstörungen und Hypertrophiezeichen des rechten und linken Ventrikels oder des Septums zu sehen. Die Häufigkeit der EKG-Veränderungen bei Friedreichscher Ataxie liegt nach Literaturangaben zwischen 20 % und 90 %; bei den eigenen Fällen ist 1 von 3 EKGs unauffällig. Es kann noch keine Aussage über das zahlenmäßige Verhältnis zwischen beiden Formen und die Entwicklung einer hypertrophischen Kardiomyopathie aus den leichten Verlaufsformen gemacht werden. Da eine Herzbeteiligung den Verlauf einer Friedreichschen Ataxie erheblich beeinflussen kann, erscheint eine Untersuchung mit dem Echokardiographen angebracht. Zur Therapie werden in der Literatur β -Blocker und der Calciumantagonist Verapamil empfohlen.

Bei der neuralen Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth ist die Häufigkeit einer Herzbeteiligung erheblich geringer. Bei den vier eigenen Fällen ergibt das Phonokardiogramm zweimal ein Systolikum, ein EKG zeigt diskrete Repolarisationsstörungen. Bei 19 Fällen aus der Literatur überwiegen Rhythmusstörungen in der Anamnese und im EKG, auch verschiedene Schenkelblockbilder sind häufig. Die Häufigkeit einer Herzbeteiligung läßt sich nach einer größeren Studie mit 10 % schätzen.

Bei der spinalen Muskelatrophie sind begleitende Herzerkrankungen eine Rarität. In der Literatur sind neun Fälle von Erwachsenen beschrieben, die an einer chronischen Form litten. Hauptsächlich werden Zeichen der Herzinsuffizienz und im EKG Rhythmusstörungen beschrieben. Von den in Mainz behandelten 18 Kindern haben drei auskultatorisch und zwei im Phonokardiogramm ein Systolikum. Die EKGs von zehn Kindern zeigen einen Fall von Sinusarrhythmie und zweimal eine deutliche Repolarisationsstörung.

9. Literaturverzeichnis

1. Abbasi, A.S. et al.: Echocardiographic Diagnosis of Idiopathic Hypertrophic Cardiomyopathy without Outflow Obstruction. *Circulation* 46, 897-904, 1972
2. Ammick, H.D., Lemmi, H.: Electromyographic Studies in Peroneal Muscular Atrophy. *Archives of Neurologie*, 9, 273-284, 1963
3. Andermann, E. et al.: Genetic and Family Studies in Friedreich's Ataxia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 3 (4), 287-301, Winnipeg 1976
4. Anderson, R.C.: Friedreich's Ataxia, Progressive Muscular Dystrophy, Rheumatoid Arthritis, Marfan's Syndrome, and Amyloidosis. In: *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, Kap. 42, The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1968
5. Ayerdi, E.: Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia: Detection by Echocardiography. Case Report. *Military Medicine*, 143, 339-340, Washington 1978
6. Barrillon, A. et al.: Myocardiopathie obstructive et maladie de Friedreich. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 66, 1525-1535, Paris 1973
7. Becker, P.E.: Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica. Hereditäre neurogene proximale Amyotrophie von Kugelberg und Welander. *Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre*, 37, 193-220, 1964
8. Beckmann, R., Schmit, B.: Das Herz bei Muskelerkrankung. *Medizinische Klinik*, 71, 1135-1145, 1976
9. Bensaid, J. et al.: Paralyse auriculaire permanente familiale en rapport probable avec une maladie genetique du typ Charcot-Marie. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 65, 935-952, Paris 1972
10. Beulcke, G. et al.: L'appareil cardiovasculaire dans les heredodegenerescences spino-cerebel-leuses. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 66, 725-737, Paris 1973
11. Blieden, L.C., Moller, J.H.: Cardiac Involvement in Inherited Disorders of Metabolism. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 16, 615-631, New York 1974
12. Bobowick, A.R., Brody, J.A.: Epidemiology of Neurodegenerative system disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (Hrsg.), Vol. 21, 3-42, North Holland Publishing Company, Amsterdam Oxford 1975
13. Boehm, T.M. et al.: Hypertrophic Subaortic Stenosis occurring in a Patient with Friedreich's Ataxia. *The American Journal of the Medical Sciences*, 260, 279-284, 1970

14. Bowers, D., Kelowna, B.C.: Charcot-Marie-Tooth Disease, Wolff-Parkinson-White Syndrome, and Abnormal Intracardiac Conduction. *American Heart Journal*, 86, 353-358, 1973
15. Boyer, S.H. et al.: Cardiac Aspects of Friedreich's Ataxia. *Circulation*, 25, 493-505, 1962
16. Braunwald, E., Aygen, M.M.: Idiopathic Myocardial Hypertrophy without Congestive Heart Failure or Obstruction to Blood Flow. *American Journal of Medicine*, 35, 7-19, 1963
17. Brust, J.C.M. et al.: Clinical and Electrodiagnostic Features of Charcot-Marie-Tooth Syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 58, Supplement 68, Copenhagen 1978
18. Byers, R.K., Banker, B.Q.: Infantile Muscular Atrophie. *Archives of Neurology*, 5, 140-164, 1961
19. Chelius, C.J. et al.: Myocardiopathy and other Nonneurological Manifestations in Friedreich's Ataxia. *Wisconsin Medical Journal*, 66, 427-434, Madison 1967
20. Cohen Jules: Cardiac Manifestations of the Neuromuscular Disorders. In: Griggs, R.C., Moxley, R.T. (Hrsg.), *Advances in Neurology*, Vol. 17, III. Raven Press, New York 1977
21. Cote, M. et al.: Cardiologicial Signs and Symptoms in Friedreich's Ataxia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 3 (4), 319-321, Winnipeg 1976
22. Cote, M. et al.: Hemodynamic Findings in Friedreich's Ataxia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 3 (4), 333-336, Winnipeg 1976
23. Cote, M., Elias, G.: Hemodynamics and Myocardial Metabolism Abnormalities in Friedreich's Ataxia. (Zusammenfassung eines Beitrags von der 23. Jahrestagung des American College of Cardiology im Februar 1973 in New York). In: *The American Journal of Cardiology*, 33, 132, New York 1974
24. Elias, G. et al.: Stenose Musculaire Sous Aortique et Ataxie des Friedreich. *Union Medicale du Canada*, 101, 474-478, Montreal 1972
25. Emery, A.H.E. et al.: International Collaborative Study of the Spinal Muscular Atrophies Part 1: Analysis of Clinical and Laboratory Data. *Journal of the Neurological Sciences*, 29, 83-94, Amsterdam 1976
26. Emery, A.H.E. et al.: International Collaborative Study of the Spinal Muscular Atrophies Part 2: Analysis of Genetic Data. *Journal of the Neurological Sciences*, 30, 375-384, Amsterdam 1976
27. Emmanuel, R.: Cardiomyopathy and Neuromyopathic Disorders: Clinical Aspects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 65, 939-941, London 1972

28. Faivre, G. et al.: Les myiocardiopathies des affections neuromusculaires hereditaires. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 71 (4), 397-405, Paris 1978
29. Fasullo, S., Cammarata, A.: Su un Caso di Embolia cerebrale da Fibrillazione atriale in Sogetto affetto da Malattia di Friedreich. Acta Neurologica, 28 (5), 560-565, Napoli 1973
30. Flament-Durant, J. et al.: A Case of Refsum's Disease: Clinical, Pathological, Ultrastructural and Biochemical Study. Pathologia Europaea, 6 (2), 172-191, Bruxelles 1971
31. Friedreich, N.: Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin, 26, 391-419, fortgesetzt in 27, 1-26, Stuttgart 1863
32. Friedreich, N.: Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin, 68, 145-245, fortgesetzt in 70, 140-152, Stuttgart 1877
33. Gach, J.V. et al.: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Friedreich's Ataxia. Report of a Case and Review of Literature. The American Journal of Cardiology, 27, 436-441, 1971
34. Gattiker, H.F. et al.: Echocardiographic Findings in Friedreich's Ataxia. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 3 (4), 329-332, Winnipeg 1976
35. Goodwin, J.F.: Cardiomyopathies in England. Recent Advances in Studies on Cardiac Structures and Metabolism, Vol. 2: Cardiomyopathies, S. 79-93
36. Graham, G.R.: Myokardiopathie bei Friedreich'scher Ataxie. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 77, 1400-1407, München 1971
37. Greenfield, J.G.: The Spino-Cerebellar Degenerations. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1954
38. Gutheil, H.: Das EKG bei Hypertrophie und Dilatation des Herzens. In: Gutheil, H.: Kinder EKG-Fibel, 2. Aufl., Thieme Stuttgart 1974
39. Gutheil, H.: Störungen der Erregungsrückbildung. In: Gutheil, H.: Kinder EKG-Fibel, 2. Aufl., Thieme Stuttgart 1974
40. Gutheil, H.: Digitalisglykoside und EKG. In: Gutheil, H.: Kinder EKG-Fibel, 2. Aufl., Thieme Stuttgart 1974
41. Heck, A.F.: Heart Disease in Friedreich's Ataxia, Part I: Clinical Studies and Review of the Literature. Neurology, 13, 587-595, Minneapolis 1963

42. Heck, A.F.: Heart Disease in Friedreich's Ataxia Part II: Investigation of Cardiac Disease in a Large Family with Friedreich's Ataxia. *Neurology*, 13, 596-600, Minneapolis 1963
43. Henry, W.L. et al.: Echocardiographic Measurement of the Left Ventricular Outflow Gradient in Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 288, 989-993, Massachusetts 1973
44. Henry, W.L. et al.: Asymmetric Septal Hypertrophy. Echocardiographic Identification of the Pathognomonic Anatomic Abnormality of IHSS. *Circulation*, 47, 225-233, 1973
45. Hewer, R.L.: Study of Fatal Cases of Friedreich's Ataxia. *British Medical Journal*, 3, 649-652, 1968
46. Huxtable, R.J.: Cardiac Pharmacology and Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 5 (1), 83-91, Winnipeg 1978
47. Iivemark, B., Thoren, C.: The Pathology of the Heart in Friedreich's Ataxia - Changes in Coronary Arteries and Myocardium. *Acta Med. Scandinavica*, 175, 227-237, 1964
48. Jacobi, G.: Heredodegenerative Systemerkrankung. In: Matthes, Kruse (Hrsg.): *Neuropädiatrie*
49. James, T.N., Fisch, Ch.: Observations on the Cardiovascular Involvement in Friedreich's Ataxia. *American Heart Journal*, 66 (2), 164-175, 1963
50. Kaltenbach, M. et al.: Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy with Verapamil. *British Heart Journal*, 42, 35-42, London 1979
51. Kay, J.M. et al.: Ultrastructure of Myocardium in Familial Heart Block and Peroneal Muscular Atrophy. *British Heart Journal*, 34, 1081-1084, London 1972
52. Khosla, S.N.: Heart in Friedreich's Ataxia. *The American Journal of the Medical Sciences*, 270 (3), 475-480, New York 1975
53. Köhler, E.: Grundriß der Echokardiographie. (Publikationsorgan unbekannt)
54. Kolb, P., So C.S.: Serum Enzyme (GOT, GPT, LDH, CPK, ALD) bei Friedreich'scher Ataxie. *Klinische Wochenschrift*, 42 (24), 1246-1247, 1964
55. Kugelberg, E., Welander, L.: Heredofamilial Juvenile Muscular Atrophy Simulating Muscular Dystrophy. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 75, 500-509, 1956
56. Lagarde, P. et al.: La maladie de Wohlfart-Kugelberg-Welander. A propos d'un cas clinique avec myocardiopathie non obstructive. *Semaine Hospitalière Paris*, 52, 1017-1021, 1976

57. Lascelles, R.G. et al.: Hereditary Polyneuropathy of Roussy-Levy Type with Associated Cardiomyopathy. Guy's Hospital Reports, 119, 253-262, 1970
58. Legrand, R. et al.: Troubles cardiaques graves dans un cas de amyotrophie de Charcot Marie avec ataxie. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 43 (2), 154-156, 1950
59. Littler, W.A.: Heart Block and Peroneal Muscular Atrophy. A Familial Study. Quaterly Journal of Medicine 39, 431-440, Oxford 1970
60. Lösel, I. et al.: Elektrokardiographische Befunde bei Friedreich'scher Ataxie. Archiv für Kinderheilkunde, 181, 77-84
61. Lubozynski, M.F., Roelofs, R.I.: Friedreich's Ataxia. Southern Medical Journal 68 (307), 736-757, Birmingham 1975
62. Malo, S. et al.: Electrocardiographic and Vectorcardiographic Findings in Friedreich's Ataxia. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 3 (4), 323-328, Winnipeg 1976
63. Manning, G.W.: Cardiac Manifestations in Friedreich's Ataxia. American Heart Journal, 39, 799-816, St. Louis 1950
64. Nasser, W.K. et al.: Familial Myocardial Disease with and without Obstruction to Left Ventricular Outflow. Circulation, 35, 638-652, 1967
65. Oelert, H., Borst, H.G.: Herz und herznahe Gefäße. In: Heberer, G., Köle, W., Tscherne, H. (Hrsg.): Chirurgie, Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte, Kap. 19: Thoraxchirurgie. 2. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1979
66. Olsen, E.G.J.: Cardiomyopathy and Neuromyopathic Disorders: Pathological Aspects. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 65, 941-943, London 1972
67. Pearn, J. et al.: A Genetic Study of Subacute and Chronic Spinal Muscular Atrophy in Childhood. Journal of the Neurological Sciences, 37, 227-248, 1978
68. Perloff, J.K.: Cardiac Involvement in Heredofamilial Neuromyopathic Diseases. Cardiovascular Clinics, 4, 333-344, Philadelphia 1972
69. Perloff, J.K.: Cardiomyopathy associated with Heredofamilial Neuromyopathic Disease. Modern Concepts of Cardiovascular Disease, 40 (5), 23-26, Baltimore 1971
70. Pernot, C.: La myocardiopathie de la maladie de Friedreich. Archives Francaises de Pediatrrie, 36, 11-18, 1979

71. Pompo, J.F. et al.: Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Echocardiography. *Circulation*, 43, 480-490, 1971
72. Ponder, B.A. et al.: Complete Heart Block in Patients with Peroneal Muscular Atrophy. *Postgraduate Medical Journal*, 47, 595-598, London 1971
73. Robinson, N.: An Enzyme Study of the Myocardium in Friedreich's Ataxia. *Neurology*, 16, 1135-1140, Minneapolis 1966
74. Ruser, H.R.: Neurokardiologie als Dispensaire. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 23 (6), 426-427, Berlin 1977
75. Ruser, H.R., Ruser, I.: T-Inversion bei Friedreich'scher Ataxie. *Zeitschrift für Kardiologie*, 65, 795-799, Darmstadt 1976
76. Ruschhaupt, D.G. et al.: Friedreich's Ataxia associated with Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. *American Heart Journal*, 84, 95-102, 1972
77. Sanchez-Casis, G. et al.: Pathology of the Heart in Friedreich's Ataxia: Review of the Literature and Report of one Case. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 3 (4), 349-354, Winnipeg 1976
78. Schilero, A.J. et al.: Friedreich's Ataxia and its Cardiac Manifestations. *American Heart Journal*, 44 (6), 805-822, 1952
79. Schmidt, H. et al.: Die Überwachung der Digitalisierung im Säuglings- und Kindesalter mit Hilfe des EKG. *Kinderärztliche Praxis*, 43, 124-131, Leipzig 1977
80. Schölmerich, P.: Erkrankungen des Endokards, Myokards und Perikards. In: Gross, H., Schölmerich, P. (Hrsg.): *Lehrbuch der Inneren Medizin*, 5. Aufl., Schattauer Stuttgart, New York 1977
81. Simon, C.: Wachstum und Entwicklung des Kindes. In: Simon, C.: *Klinische Pädiatrie, ein Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1976
82. Smith, E.R. et al.: Hypertrophic Cardiomyopathy: The Heart Disease of Friedreich's Ataxia. *American Heart Journal*, 94 (4), 428-434, 1977
83. So, C.S. et al.: Vectorcardiographic Findings in Friedreich's Ataxia. *Japanese Heart Journal*, 17, 459-464, Tokyo 1976
84. So, C.S. et al.: Vectorcardiographic Findings in Friedreich's Ataxia. *Advances in Cardiology*, 16, 545-548, Basel 1976

85. Soulie, P. et al.: Le coeur dans la maladie de Friedreich. Etude hemodynamique droite et gauche. Malattie Cardio-vascolari, 7, 386-396, Florenz 1966
86. Sternberg, M.A. et al.: Physical Diagnosis in Syndromes with Cardiovascular Disease. Progress in Cardiovascular Diseases, 10 (5), 395-409, New York 1968
87. Sterz, H. et al.: Primäre und neurogene Skelettmuskelerkrankungen bzw. -paralysen mit schweren kardialen Rhythmusstörungen. Zeitschrift für Kreislaufforschung, 60 (1), 1-13, 1971
88. Tanaka, H. et al.: Cardiomyopathy with Hereditary Cerebellar Ataxia. Report of an Autopsied Case. Japanese Heart Journal, 13 (4), 369-377, Tokyo 1972
89. Tanaka, H. et al.: Cardiac Involvement in the Kugelberg-Welander Syndrome. The American Journal of Cardiology, 38, 528-532, 1976
90. Tanaka, H. et al.: Myocardial Ultrastructural Changes in Kugelberg-Welander Syndrome. British Heart Journal, 39, 1390-1393, 1977
91. Takahashi, K. et al.: Scapulohumeral Dystrophy Associated with Neurogenic Changes. Journal of the Neurological Sciences, 23, 575-583, Amsterdam 1974
92. Thoren, C.: Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia with Studies of Cardiovascular and Respiratory Function. Acta Paediatrica, 53, Suppl. 153, Stockholm 1964
93. Thurmon, T.F.: Friedreich's Ataxia. Birth Defects, Original Article Series 7 (1), New York 1971
94. van der Hauwaert, L.G., Dumoulin, M.: Hypertrophic Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia. British Heart Journal, 38, 1291-1298, 1976
95. Wood, R.S. et al.: Muscular Subaortic Stenosis in Childhood - Report of Occurrence in Three Siblings. Pediatrics, 30, 749-758, 1962

Liste der Krankengeschichten, die für diese Arbeit ausgewertet wurden

Fallnummer	Name	Geburtsdatum	Diagnose	Krankenblätter
1	H., M.	16.06.67	F.A.	1487/77, 4064/77
2	M., M.	22.05.65	F.A.	3944/77, 3716/78
3	S., S.	17.02.69	F.A.	Poliklinik
-	A., C.	02.07.69	F.A.	KNZ
-	B., A.	28.08.60	F.A.	KNZ
4	P., A.	13.12.66	NMA	1921/77
5	S., A.	10.07.63	NMA	139/76
6	S., C.	30.08.65	NMA	187/75, 1959/75 2034/75
7	Sch., M.	31.08.64	NMA	1435/76, 3645/76 676/77
8	B., Z.	04.06.75	SMA	1205/75, 1964/75 3376/75
9	B., S.	13.03.76	SMA	569/76
10	K., S.	14.07.75	SMA	1939/75, 3705/75
11	D., M.	24.01.72	SMA	1215/73
12	G., H.	01.10.76	SMA	Poliklinik
13	S., M.	27.04.70	SMA	1295/72
14	B., Ch.	18.01.75	SMA	1784/75, 3363/75 143/79
15	B., Ca.	19.09.70	SMA	934/74
16	J., J.	17.08.66	SMA	1461/76, 3497/76
17	G., M.	01.08.60	SMA	3000/73, 126/75
-	K., E.	16.08.72	SMA	2972/72
-	K., P.	10.01.73	SMA	559/73
-	M., P.	12.05.71	SMA	1845/73
-	M., D.	10.03.69	SMA	1160/74
-	P., D.	06.10.66	SMA	Poliklinik
-	T., B.	23.07.71	SMA	KNZ
-	Z., A.	27.09.71	SMA	3090/71
-	Z., C.	11.05.66	SMA	KNZ

F.A.: Friedreichsche Ataxie
NMA : Neurale Muskelatrophie
SMA : Spinale Muskelatrophie

Poliklinik: Krankenakte
aus der Poliklinik
KNZ: Krankenakte aus dem
Kinderneurologischen
Zentrum, Mainz

Es wurden nur Krankengeschichten mit Fallnummern versehen,
bei denen ein EKG vorhanden ist.

Lebenslauf

Am 8. August 1954 wurde ich als erstes Kind des Diplom-Physikers Karl Heinz Illers und seiner Ehefrau Brigitte, geb. Herzogenrath, in Aachen geboren.

1960 zogen meine Eltern nach Ludwigshafen/Rhein.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule in Ludwigshafen-Hochfeldsiedlung, 1965 bis 1968 war ich Schüler des Max-Planck-Gymnasiums in Ludwigshafen/Rhein.

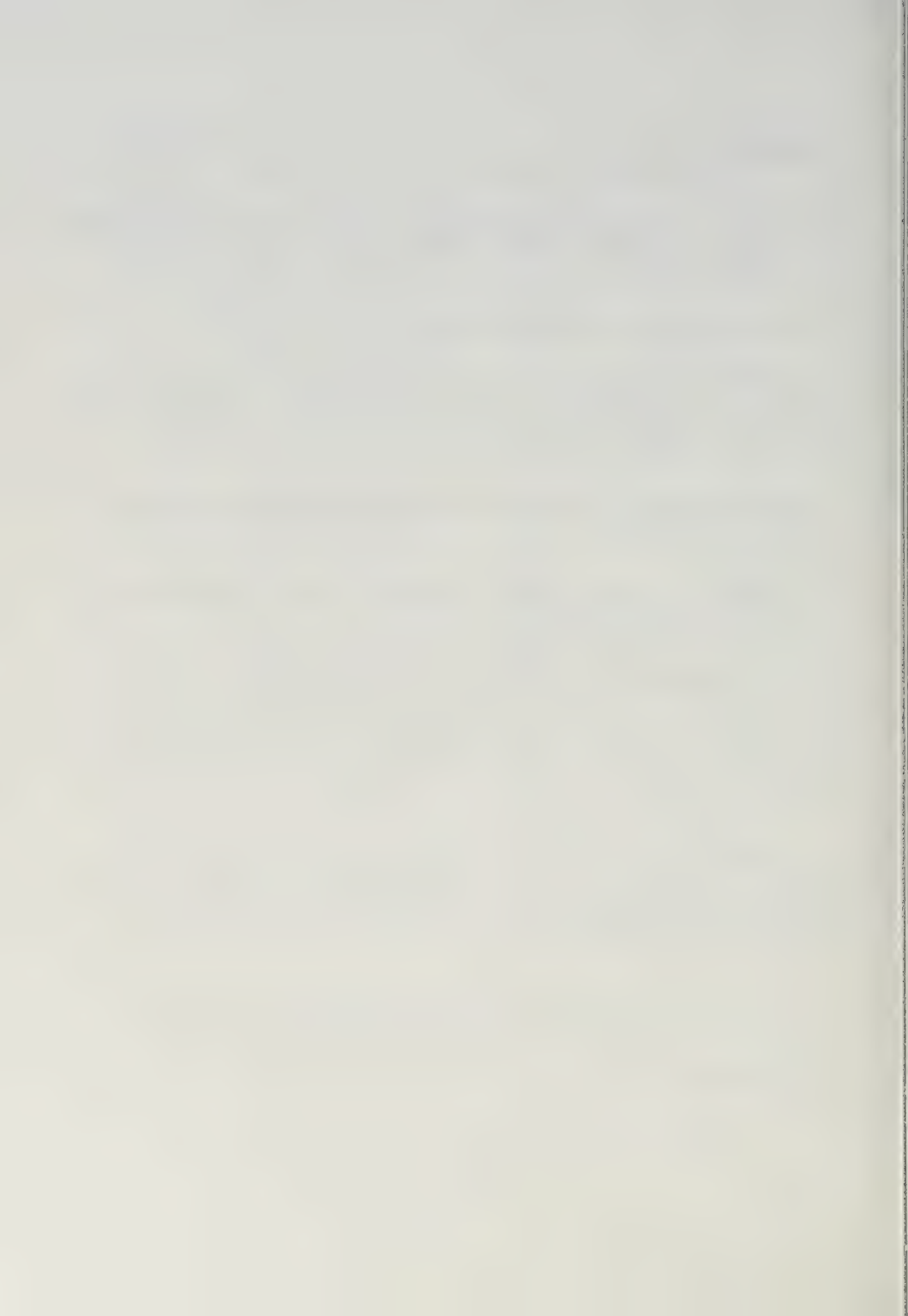
1968 übersiedelten meine Eltern nach Otterstadt im Landkreis Ludwigshafen.

Von 1968 bis zum Abitur 1973 besuchte ich das Friedrich-Magnus-Schwerd-Gymnasium in Speyer.

Im Wintersemester 1973 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Im März 1976 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im März 1979 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Ab Oktober 1979 bis Oktober 1980 absolvierte ich das Praktische Jahr am Evangelischen Stift St. Martin in Koblenz; dort schloß ich im Oktober 1980 mein Medizinstudium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Seit Dezember 1980 arbeite ich als zivildienstleistender Arzt in der Anästhesieabteilung des Krankenhauses Paulinenstift in Wiesbaden.



Danksagung

Herrn Professor Dr. B.-K. Jüngst danke ich für die Stellung des Themas und die gute Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Für die Überlassung der Krankengeschichten aus dem Kinderneurologischen Zentrum in Mainz bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. J. Pechstein und bei Herrn Professor Dr. H. Steffen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kinderklinik in Mainz danke ich für die Hilfe bei organisatorischen und inhaltlichen Problemen, die mit dieser Arbeit verbunden waren.



